Universidad Nacional
SAN LUIS GONZAGA



Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Esta licencia permite a otras distribuir, combinar, retocar, y crear a partir de su obra de forma no comercial y, a pesar que son nuevas obras deben siempre rendir crédito y ser no comerciales, no están obligadas a licenciar sus obras derivadas bajo los mismos términos.

http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0

UNIVERSIDAD NACIONAL “SAN LUIS GONZAGA”

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus* en modelos biológicos: una revisión sistemática publicados en Latinoamérica entre “2015 - 2025”

Línea de investigación:

Salud Pública y Conservación del Medio Ambiente

INFORME FINAL DE TESIS

Autor:

BACH. BREIDY SHIOMARA GERONIMO RAMIREZ

Ica – Perú

2026

DEDICATORIA

A Dios, por guiarme en cada paso de este camino y sostenerme en los momentos difíciles.

A mis padres, pilar fundamental en mi vida, por su amor, su comprensión y apoyo incondicional. A ustedes, que con esfuerzo y sacrificio, me enseñaron que los sueños se alcanzan con perseverancia, disciplina y fe.

A mis hermanos, compañeros de vida, por brindarme su apoyo y comprensión.

A mis familiares y amigos quienes, con palabras de aliento, gestos de cariño y compañía sincera, hicieron que este proceso sea más llevadero.

AGRADECIMIENTO

Expreso mi más sincero agradecimiento a mis asesores, el Dr. Julio José Peña Galindo y la Mg. Esther Obdulia Franco Soto, por su invaluable orientación, sus acertadas sugerencias y la constante disposición para guiarme en el desarrollo de esta tesis. Su acompañamiento cercano, sus observaciones rigurosas y el apoyo brindado en cada etapa del proceso fueron fundamentales para la culminación de este trabajo.

A la Facultad de Farmacia y Bioquímica, institución que me acogió y formó, gracias por brindarme la formación integral y los recursos necesarios para mi crecimiento académico y científico, así como por ser el espacio donde se gestaron mis aprendizajes y experiencias más significativas. A todos los docentes que fueron parte de mi camino de aprendizaje, gracias por su dedicación y paciencia, por compartir sus conocimientos, sus enseñanzas y consejos que me impulsan a seguir creciendo como profesional y como persona.

Finalmente, agradezco a todos aquellos que, de manera directa o indirecta, contribuyeron con su apoyo y confianza en mí, permitiéndome alcanzar este logro.

INDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA ..... **ii**

AGRADECIMIENTO ..... **iii**

INDICE DE CONTENIDO ..... **iv**

INDICE DE TABLAS ..... **v**

INDICE DE FIGURAS ..... **vi**

RESUMEN ..... **vii**

ABSTRACT ..... **viii**

I. INTRODUCCION **9**

II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA **27**

III. RESULTADOS **35**

IV. DISCUSIONES **56**

V. CONCLUSIONES **61**

VI. RECOMENDACIONES **62**

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS **63**

VIII. ANEXOS **69**

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Ecuación de búsqueda en las bases de datos 33
Tabla 2 Matriz de concordancia 36
Tabla 3 Información de registros de los estudios seleccionados 37
Tabla 4 Compuestos bioactivos de Peumus boldus. 40
Tabla 5 Modelos biológicos empleados en estudios 41
Tabla 6 Efectos toxicológicos reportados 43
Tabla 7 Resultados de la extracción de datos del Peumus boldus. 49

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Características botánicas del Peumus Boldus 17
Figura 2 Distribución geográfica del Peumus Boldus 18
Figura 3 Estructuras químicas de alcaloides 20
Figura 4 Estructuras químicas de los aceites escenciales 21
Figura 5 Estructuras químicas de polifenoles 21
Figura 6 Mecanismo de hepatotoxicidad y acción antioxidante. 23
Figura 7 Proceso de selección de estudios 35
Figura 8 Base de datos 38
Figura 9 Distribución geográfica de los estudios 39
Figura 10 Distribución temporal de los estudios 39
Figura 11 Distribución de modelos biológicos 42
Figura 12 Evaluación de riesgo de sesgo en estudio in vitro e in silico. 45
Figura 13 Evaluación de riesgo de sesgo en estudios in vivo (invertebrados). 46
Figura 14 Evaluación de riesgo de sesgo en estudio in vivo (mamifero). 47
Figura 15 Evaluación de riesgo de sesgo de caso clínico 48

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus* en modelos biológicos a partir de los estudios publicados en Latinoamérica entre 2015-2025, mediante una revisión sistemática.

Material y Método: Se realizó una revisión sistemática siguiendo los lineamientos PRISMA 2020 y el Cochrane Handbook. Tras analizar 171 registros en bases como PubMed, Scopus, Web of Science y SciELO, se seleccionaron 6 estudios con alta concordancia (Kappa = 0,918). La calidad metodológica se evaluó mediante la herramienta SYRCLE para estudios *in vivo* con adaptación para estudios en invertebrados, el checklist JBI para casos clínicos, y adaptaciones JBI/ARRIVE para estudios *in vitro* e *in silico.*

Resultados: La boldina mostró afinidad por el receptor FXR (-132.8 kJ/mol). En cuanto al extracto acuoso, este mostró una reducción de los niveles de ROS, triglicéridos (~40%) y colesterol (~50%), así como un aumento en la proliferación hepatocitaria ($p<0.0001$) en ratas sometidas a hepatectomía parcial, sin evidencia de toxicidad. Asimismo, el extracto mostró actividad neuroprotectora frente a la neurotoxicidad inducida por manganeso y cobre; sin embargo, la boldina aislada produjo efectos adversos, incluida mortalidad en modelos experimentales. Además, se documentó un caso clínico de hepatotoxicidad fatal asociado al consumo de suplementos de *Peumus boldus*.

Conclusiones: La evidencia respalda parcialmente el uso hepatoprotector de *P. boldus* mediado por boldina vía receptor FXR, con efectos hepatoprotectores y neuroprotectores del extracto acuoso. Sin embargo, la seguridad del extracto acuoso contrasta con la toxicidad de la boldina aislada y los reportes de hepatotoxicidad humana.

Palabras clave: *Peumus boldus*, hepatoprotector, hepatotoxicidad.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the hepatoprotective and toxicological profile of *Peumus boldus* in biological models based on studies published in Latin America between 2015 and 2025, using a systematic review.

Materials and Methods: A systematic review was conducted following PRISMA 2020 guidelines and the Cochrane Handbook. After analyzing 171 records from databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, and SciELO, six studies with high agreement (Kappa = 0.918) were selected. Methodological quality was assessed using the SYRCLE tool for *in vivo* studies (adapted for invertebrate studies), the JBI checklist for clinical cases, and JBI/ARRIVE adaptations for *in vitro* and *in silico* studies.

Results: Boldine showed affinity for the FXR receptor (-132.8 kJ/mol). Regarding the aqueous extract, it demonstrated a reduction in ROS levels, triglycerides (~40%), and cholesterol (~50%), as well as increased hepatocyte proliferation ($p<0.0001$) in rats subjected to partial hepatectomy, with no evidence of toxicity. Likewise, the extract showed neuroprotective activity against manganese- and copper-induced neurotoxicity; however, isolated boldine produced adverse effects, including mortality in experimental models. Additionally, a clinical case of fatal hepatotoxicity associated with the consumption of *Peumus boldus* supplements was documented.

Conclusions: The evidence partially supports the hepatoprotective use of *P. boldus* mediated by boldine via the FXR receptor along with the hepatoprotective and neuroprotective effects of the aqueous extract. However, the safety of the aqueous extract contrasts with the toxicity of isolated boldine and reports of human hepatotoxicity.

Keywords: *Peumus boldus*, hepatoprotective; hepatotoxicity.

I. INTRODUCCION

1.1. Planteamiento del problema

Las enfermedades hepáticas constituyen una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial y representan un desafío para los sistemas de salud por su elevada carga clínica, económica y social. Entre las patologías más relevantes destacan las hepatitis virales crónicas, la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), la enfermedad hepática relacionada con el consumo de alcohol, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, todas ellas responsables de una proporción significativa de discapacidad y mortalidad prematura. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022 aproximadamente 304 millones de personas vivían con infección crónica por los virus de la hepatitis B y C, ocasionando cerca de 1,3 millones de muertes anuales, principalmente por cirrosis y carcinoma hepatocelular (1).

En Latinoamérica, el incremento de la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, el consumo nocivo de alcohol y la persistencia de las hepatitis virales han favorecido la expansión de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. Estos factores interactúan de manera sinérgica y favorecen la progresión hacia fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) (2). En el Perú, la cirrosis hepática constituye una de las principales causas de mortalidad dentro de las enfermedades digestivas, mientras que el cáncer de hígado se mantiene entre las neoplasias de mayor letalidad debido a su diagnóstico generalmente tardío. Según GLOBOCAN 2022, se registraron aproximadamente 2068 casos nuevos y 1809 muertes por cáncer hepático, a lo que se suma la persistencia de la hepatitis B en zonas endémicas y el impacto de la hepatitis C como factor de riesgo para enfermedad hepática crónica avanzada y carcinoma hepatocelular (3).

A pesar de los avances terapéuticos, persisten limitaciones relacionadas con, la eficacia en estadios avanzados, la aparición de efectos adversos, el elevado costo y las dificultades de acceso en diversos sistemas sanitarios. En este contexto, ha surgido un creciente interés por identificar compuestos bioactivos de origen natural que puedan actuar como alternativas o coadyuvantes terapéuticos, siempre que su eficacia y seguridad estén respaldadas por evidencia científica rigurosa. Las plantas medicinales, por su diversidad química y potencial como fuente de nuevas moléculas, continúan desempeñando un papel relevante en la investigación farmacéutica contemporánea. Diversos organismos internacionales han promovido estudios orientados a evaluar la calidad, seguridad y eficacia de productos de origen vegetal, reconociendo su importancia en los sistemas tradicionales y complementarios de salud. Entre ellos destacan especies con propiedades antioxidantes,

antiinflamatorias y citoprotectoras, particularmente aquellas empleadas tradicionalmente en el manejo de trastornos hepatobiliares (4). Entre estas especies se encuentra *Peumus boldus* (Monimiaceae), árbol endémico de Chile ampliamente utilizado en Sudamérica por sus propiedades medicinales (5). Sus hojas, reconocidas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como droga vegetal de uso tradicional para el alivio sintomático de trastornos digestivos leves y dispepsias, presentan una composición química compleja caracterizada por alcaloides isoquinolínicos, entre los cuales la boldina (0,1 %) constituye el principal metabolito bioactivo. También se han identificado flavonoides, taninos condensados, ácidos fenólicos y aceite esencial cuyos componentes mayoritarios incluyen ascaridol, 1,8-cineol y p-cimeno (6,7,8). La boldina ha demostrado en estudios experimentales un efecto hepatoprotector mediado por propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y citoprotectoras. La evidencia preclínica indica que este alcaloide modula el estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria y los procesos fibróticos asociados a la lesión hepática crónica. En modelos de hepatotoxicidad inducida por tetracloruro de carbono, su administración ha reducido significativamente los niveles séricos de enzimas hepáticas, disminuido la peroxidación lipídica, restaurado las defensas antioxidantes endógenas y suprimido vías proinflamatorias como NF-κB, con menor expresión de mediadores inflamatorios y marcadores de fibrosis. Estos hallazgos respaldan el potencial hepatoprotector de la boldina; sin embargo, la mayor parte de la evidencia proviene de estudios in vitro y en modelos animales, lo que exige una evaluación más rigurosa antes de su extrapolación al contexto clínico humano (9,10,11).

Desde el punto de vista toxicológico, el perfil de seguridad de *Peumus boldus* continúa siendo objeto de investigación. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha señalado que, aunque las preparaciones tradicionales de *Peumus boldus* presentan un perfil de seguridad aceptable, algunos componentes del aceite esencial, como el ascaridol, podrían asociarse a efectos tóxicos, lo que resalta la importancia de evaluar su perfil beneficio-riesgo; además, la evidencia clínica disponible es escasa y se basa principalmente en reportes aislados de casos y no permite establecer una relación causal concluyente. Por ello, el uso de extractos concentrados, preparados no estandarizados o formulaciones con aceite esencial requiere especial precaución y una evaluación rigurosa de sus posibles riesgos (6,12).

A pesar del creciente interés científico por *Peumus boldus*, la evidencia sobre su perfil hepatoprotector y toxicológico permanece dispersa, con variabilidad en modelos experimentales, métodos de extracción, dosis y parámetros de evaluación, lo que dificulta la obtención de conclusiones sólidas. En este escenario, resulta pertinente realizar una revisión sistemática de los estudios publicados en Latinoamérica entre 2015 y 2025, que permita integrar y analizar críticamente la evidencia disponible. Esta revisión busca sintetizar los beneficios hepatoprotectores más

documentados, identificar los riesgos toxicológicos reportados, reconocer las principales brechas de conocimiento y orientar futuras investigaciones hacia protocolos más rigurosos y ensayos clínicos controlados. De este modo, la presente investigación pretende ofrecer información científica sólida que respalde la toma de decisiones sobre el uso seguro y racional de *Peumus boldus* en la práctica clínica y en la salud pública regional, proporcionando una visión actualizada y fundamentada sobre su potencial terapéutico y los posibles riesgos en el ámbito de la fitoterapia hepatobiliar.

1.2. Antecedentes de la investigación

Antecedentes internacionales

Shuker et al. (2022) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar el efecto protector de la boldina, un compuesto antioxidante derivado de *Peumus boldus*, frente a la hepatotoxicidad inducida por metilprednisolona (MPL). Se empleó un modelo experimental con 120 ratas Wistar macho, distribuidas en ocho grupos que recibieron distintas dosis de boldina, MPL o la combinación de ambos durante 28 días. Los resultados evidenciaron que la administración de MPL produjo alteraciones hematológicas y bioquímicas, incluyendo incremento de enzimas hepáticas (ALT y AST), dislipidemia y aumento del estrés oxidativo, además de daño en el ADN y activación de vías apoptóticas. En contraste, los grupos tratados con boldina mostraron una reducción de estos efectos, evidenciando su acción antioxidante y moduladora frente al daño hepático. En conclusión, la boldina presenta un efecto hepatoprotector significativo al reducir el estrés oxidativo y la apoptosis inducidos por la metilprednisolona, lo que sugiere su potencial terapéutico en la prevención de la toxicidad hepática (13).

Cassaro LF et al. (2022), en Brasil, realizaron un estudio experimental in vivo para evaluar los efectos toxicológicos y reproductivos del extracto comercial de *Peumus boldus* durante la gestación en ratas Wistar. Las hembras se dividieron en grupos control y tratado, recibiendo dosis orales del extracto durante el periodo gestacional. Se analizaron parámetros de fertilidad, desarrollo embriofetal, peso placentario y características morfológicas, así como cortes histológicos de cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón. Los resultados indicaron ausencia de alteraciones significativas en comparación con el grupo control ($p>0,05$), lo que sugiere que el *P. boldus* no indujo efectos tóxicos maternos ni fetales a la dosis administrada. Los autores concluyeron que el extracto es potencialmente seguro en condiciones controladas, aunque recomendaron evaluaciones adicionales a largo plazo y con mayores concentraciones. Este estudio constituye una evidencia importante sobre la seguridad reproductiva del *Peumus boldus* y complementa el conocimiento sobre su perfil toxicológico (14).

Zamorano Riquelme, D. (2021) en Chile, realizó un estudio experimental in vitro titulado “Efecto de la concentración de boldina sobre la viabilidad y citotoxicidad en macrófagos humanos”, con el

objetivo de determinar las concentraciones seguras y tóxicas de boldina aislada de *Peumus boldus Molina*. En la investigación se utilizaron células monocíticas humanas de la línea THP-1, diferenciadas a macrófagos mediante forbol 12-miristato 13-acetato, y expuestas a concentraciones de boldina entre 0 y 1000 µg/ml. Se evaluaron la morfología, viabilidad celular y citotoxicidad mediante microscopía óptica y ensayo MTT, respectivamente. Los resultados mostraron que concentraciones iguales o superiores a 200 µg/ml provocaron efectos citotóxicos y disminución significativa de la viabilidad celular ($p<0,05$), mientras que concentraciones entre 50 y 150 µg/ml no alteraron la morfología ni la vitalidad de los macrófagos. La autora concluyó que la boldina presenta un margen de seguridad biológica hasta 100 µg/ml, lo que respalda su potencial aplicación terapéutica antiinflamatoria sin afectar la funcionalidad celular (15).

Pires GC (2024) desarrolló una investigación en Brasil con el propósito de analizar los riesgos del uso indiscriminado de *Peumus boldus* (boldo), planta medicinal tradicionalmente empleada por sus efectos beneficiosos sobre el sistema digestivo. Mediante una revisión bibliográfica de estudios publicados entre 2008 y 2024, la autora evaluó los efectos adversos asociados al consumo de diferentes especies de boldo utilizadas en el país. Los resultados mostraron que el uso de plantas medicinales es una práctica frecuente, especialmente entre mujeres, destacando el boldo como una de las más utilizadas para tratar afecciones gastrointestinales. Sin embargo, su consumo sin orientación médica o farmacéutica representa un riesgo para la salud, pudiendo causar hepatotoxicidad, efectos abortivos e interacciones medicamentosas, agravados por la confusión entre especies. Asimismo, se evidenció una distribución desigual de recursos destinados a la fitoterapia en el Sistema Único de Saúde (SUS). Pires concluye que, aunque el boldo posee beneficios terapéuticos comprobados, su uso debe estar respaldado por orientación profesional y políticas públicas como el programa "Farmácia Viva", que garanticen un empleo racional y seguro de las plantas medicinales (16).

Leite et al. (2022) realizaron una revisión con el objetivo de actualizar la evidencia sobre las interacciones entre la warfarina y las plantas medicinales, con el fin de aportar bases científicas para su adecuado manejo clínico. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica entre mayo y junio de 2021 en diversas bases de datos, estudios publicados entre 2016 y 2021. Los resultados incluyeron 59 artículos que reportaron 114 fitoterapias con potencial de interacción con la warfarina. Se identificó que el 84% de estas plantas podría aumentar el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia, dentro de ellos se encuentra el *Peumus Boldus.* Los mecanismos implicados abarcan procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos, así como efectos sobre la coagulación, activación plaquetaria e inflamación. En conclusión, la warfarina presenta un alto potencial de interacción con productos herbales, lo que requiere precaución en su uso concomitante. Asimismo, se destaca la necesidad de

fortalecer la investigación en este campo para optimizar el manejo clínico de los pacientes anticoagulados (17).

Bessone et. al (2022) en su estudio evaluó las características clínicas y desenlaces de la hepatotoxicidad asociada a suplementos herbales y dietéticos (HDS) en Latinoamérica entre 2011 y 2019, comparándola con la producida por fármacos convencionales y esteroides anabólicos. Se analizaron 29 casos mediante protocolos prospectivos y la escala RUCAM. Los resultados mostraron que el 8% de las lesiones hepáticas se atribuyeron a HDS, con incremento progresivo en el tiempo. Los productos más implicados fueron Camellia sinensis, Garcinia cambogia y Peumus boldus. Predominaron mujeres jóvenes, con patrón hepatocelular y un inicio promedio de 31 días. Se observaron desenlaces graves, incluyendo insuficiencia hepática aguda, trasplante y muerte, con mayor severidad en comparación con los fármacos convencionales. Se concluye que la hepatotoxicidad por HDS es un problema emergente en Latinoamérica, asociado a mayor gravedad, lo que resalta la necesidad de fortalecer la vigilancia clínica y regulatoria (18).

Paranhos BM, et al. (2021) realizaron un estudio con el objetivo de determinar la prevalencia y las características clínicas de la lesión hepática inducida por fármacos y hierbas (DILI/HILI) en pacientes hospitalizados. Se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo en 400 pacientes ingresados entre julio y octubre de 2020 en cinco salas de hospitalización de un hospital universitario. Para el diagnóstico se utilizó la escala RUCAM y se descartaron otras etiologías. Los resultados evidenciaron una prevalencia del 2,5% de DILI/HILI. La mayoría de los casos (90%) se asoció a fármacos convencionales, mientras que el 10% correspondió a productos herbales como *Peumus boldus*. Clínicamente, todos los pacientes presentaron ictericia, acompañada de otros síntomas como náuseas, coluria y prurito. Los valores promedio de enzimas hepáticas estuvieron elevados y el tiempo medio de recuperación fue de 18,5 días, sin reportarse casos graves. En conclusión, la prevalencia de DILI/HILI en pacientes hospitalizados fue considerable, lo que resalta la importancia de la detección activa para un diagnóstico oportuno (19).

Antecedentes nacionales

Franco Argomedo (2021) en Trujillo Perú, desarrolló un estudio experimental donde tuvo como objetivo comparar el efecto hepatoprotector de *Peumus boldus* (boldo) frente a la silimarina en ratas con toxicidad hepática inducida por tetracloruro de carbono (CCl_4). La investigación fue de tipo cuantitativo, diseño in vivo, nivel experimental y corte longitudinal. Se trabajó con 16 especímenes de Rattus norvegicus var. albinus, distribuidos en cuatro grupos: blanco, control, experimental y patrón silimarina, con cuatro especímenes por grupo. Los grupos control, experimental y patrón recibieron CCl_4 (2 ml/kg), mientras que el grupo experimental fue tratado con extracto acuoso de P. boldus (160 mg/kg) y el grupo patrón con silimarina (100 mg/kg). Los resultados mostraron una

disminución significativa en los niveles de transaminasas TGO y TGP, indicando efecto hepatoprotector en ambos tratamientos. No obstante, la silimarina presentó una mayor eficacia comparada con el boldo, concluyéndose que *Peumus boldus* posee actividad hepatoprotectora, aunque de menor intensidad (20).

Franco Argomedo (2020) en Trujillo - Perú, desarrolló un estudio experimental, de enfoque cuantitativo y diseño transversal, con el objetivo de determinar el efecto del extracto acuoso de hojas de *Peumus boldus* (boldo) sobre la toxicidad hepática inducida por paracetamol en ratas *Rattus norvegicus var. albinus.* Se emplearon quince ratas macho, distribuidas aleatoriamente en tres grupos: control negativo, control positivo y experimental. Los grupos control positivo y experimental fueron inducidos a hepatotoxicidad mediante paracetamol, y el grupo experimental recibió además extracto acuoso de *P. boldus* (160 mg/kg), administrado por sonda orogástrica dos veces al día durante diez días. Al finalizar el tratamiento, se observó una disminución significativa de las enzimas hepáticas GOT y GPT en el grupo experimental. El análisis estadístico mediante ANOVA mostró $p < 0,05$, confirmando diferencias significativas entre los grupos. El autor concluye que el extracto acuoso de *Peumus boldus* ejerce un efecto hepatoprotector, reduciendo los marcadores de daño hepático en modelos animales con toxicidad inducida (21).

Cueva-Mestanza (2022) en Perú, realizó un estudio experimental con el objetivo de evaluar el efecto hepatoprotector de una mezcla denominada PROTHEPA®, compuesta por polvo de hojas de Gentianella alborosea (Gilg) Fabris, Cynara scolymus, Berberis vulgaris, *Peumus boldus*, raíces de Taraxacum officinale y vitaminas B6 y B12, en ratas Rattus norvegicus Sprague Dawley con hepatotoxicidad inducida por paracetamol. El estudio incluyó 25 ratas distribuidas en cinco grupos experimentales, a las cuales se administraron dosis de 100 y 500 mg/kg de la mezcla. Se evaluaron parámetros bioquímicos como TGO, TGP, bilirrubinas totales y proteínas totales, además de análisis histopatológicos. Los resultados mostraron que los grupos tratados con PROTHEPA® mantuvieron valores hepáticos dentro de rangos normales, comparables al control, confirmando su efecto hepatoprotector frente al daño hepático inducido (22).

1.3. Justificación e importancia

El *Peumus boldus* constituye una de las especies vegetales más utilizadas en la medicina tradicional latinoamericana, principalmente por sus efectos digestivos y hepatoprotectores. Sin embargo, en paralelo a su uso extendido, se han acumulado reportes clínicos y experimentales que advierten sobre sus efectos adversos, incluyendo hepatotoxicidad, neurotoxicidad y teratogenicidad. Esta dualidad entre beneficios terapéuticos y riesgos toxicológicos plantea la necesidad de una evaluación crítica y sistemática de la evidencia disponible.

La revisión sistemática de estudios publicados en Latinoamérica entre 2015 y 2025 se justifica por varias razones. En primer lugar, permite consolidar el conocimiento generado en la región, donde *Peumus boldus* es ampliamente consumido como planta medicinal, pero cuya evidencia científica permanece dispersa en revistas locales o de difícil acceso. En segundo lugar, ofrece un análisis comparativo de los hallazgos hepatoprotectores frente a los efectos tóxicos, lo que contribuye a delimitar con mayor precisión las condiciones de seguridad y eficacia. En tercer lugar, responde a una necesidad de salud pública, ya que el consumo de preparados herbolarios sin regulación ni estandarización puede representar un riesgo para poblaciones vulnerables, como mujeres embarazadas y pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.

La delimitación geográfica a estudios publicados en Latinoamérica se fundamenta en que esta región constituye el epicentro histórico y cultural del uso terapéutico de *Peumus boldus*, así como el principal escenario de investigación sobre sus propiedades farmacológicas y toxicológicas en poblaciones que consumen esta planta de manera tradicional. Como limitación, la restricción geográfica podría excluir estudios de Europa, Asia y otros continentes. Esta exclusión se justifica porque el objetivo de la revisión fue evaluar específicamente el contexto latinoamericano de uso de *P. boldus,* No obstante, dicha evidencia externa podría aportar datos complementarios sobre mecanismos de toxicidad e interacciones farmacológicas. En consecuencia, los hallazgos deben interpretarse considerando el alcance regional definido.

En este contexto, la presente investigación proporciona una síntesis regional de la evidencia disponible sobre el perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus,* integrando los resultados obtenidos en estudios experimentales y clínicos publicados entre 2015 y 2025. Esta revisión permite identificar tanto los beneficios potenciales como los riesgos documentados, constituyendo una base para orientar futuras investigaciones, fortalecer la toma de decisiones clínicas y apoyar el desarrollo de recomendaciones y políticas regulatorias dirigidas a promover un uso más racional, seguro y basado en evidencia de esta planta medicinal en el contexto latinoamericano.

1.4. Formulación del problema

1.4.1. Problema general

- ¿Cuál es el perfil hepatoprotector y toxicológico del *Peumus boldus,* en comparación con controles experimentales o ausencia de tratamiento, en modelos biológicos reportados en estudios publicados en Latinoamérica entre 2015 - 2025?

1.4.2. Problemas específicos

- ¿Qué compuestos bioactivos de *Peumus boldus* se asocian con su efecto hepatoprotector de acuerdo con los estudios realizados en Latinoamérica entre 2015 - 2025?
- ¿Qué modelos biológicos se han utilizado para evaluar la actividad hepatoprotectora de *Peumus boldus* de acuerdo con los estudios publicados en Latinoamérica entre 2015 - 2025?
- ¿Cuáles son los efectos toxicológicos reportados en los estudios latinoamericanos relacionados con el consumo o administración de *Peumus boldus*?
- ¿Cuál es la calidad metodológica de los estudios disponibles sobre el perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus* publicados en Latinoamerica entre 2015 – 2025?

1.5. Objetivos de la investigación.

1.5.1. Objetivo general

- Evaluar el perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus* en comparación con controles experimentales o ausencia de tratamiento, en modelos biológicos a partir de los estudios publicados en Latinoamérica entre los años 2015 - 2025, mediante una revisión sistemática de la literatura científica.

1.5.2. Objetivos específicos

- Identificar los compuestos bioactivos de *Peumus boldus* asociados a su efecto hepatoprotector de acuerdo con los estudios latinoamericanos publicados entre 2015 - 2025.
- Describir los modelos biológicos empleados para evaluar la actividad hepatoprotectora de *Peumus boldus* de acuerdo con los estudios publicados en Latinoamérica entre 2015 - 2025.
- Analizar los efectos toxicológicos reportados en la literatura científica latinoamericana relacionados con el consumo o administración de *Peumus boldus*.
- Evaluar la calidad metodológica de los estudios disponibles sobre el perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus* publicados en Latinoamérica entre 2015 – 2025.

1.6. Hipótesis y variables de la investigación

En una revisión sistemática no se formula una hipótesis de investigación, ya que este tipo de estudio no busca comprobar relaciones causales ni establecer efectos directos, sino identificar, evaluar y sintetizar rigurosamente la evidencia científica existente sobre un tema determinado. El propósito fundamental de una revisión sistemática es responder a una pregunta de investigación claramente definida, usualmente planteada mediante el modelo PICO aplicando métodos transparentes y reproducibles para minimizar sesgos. Por tanto, en lugar de una hipótesis, este tipo de estudio se organiza a partir de objetivos y preguntas orientadoras que dirigen la búsqueda, selección, evaluación y síntesis de la literatura científica disponible (23).

1.7. Marco teórico

1.7.1. Descripción botánica y etnofarmacológica

1.7.1.1. Descripción de la especie

El boldo (*Peumus boldus*) es un árbol perenne monotípico, endémico de Chile central-meridional, de crecimiento lento, 6-8 m de altura (hasta 20 m), copa redondeada y follaje denso verde glauco (5,24). Sus hojas son opuestas, coriáceas, elípticas, de superficie glandular rugosa, olor limón-canfora y sabor amargo picante, mientras que sus flores son pequeñas de 1 cm, blanco-amarillentas, en grupos de 10-12. Su fruto es drupa carnosa oval (1-2 cm), verde amarillento, comestible y contiene una semilla esférica 5 mm (24,25).



Figura 1 Características botánicas del *Peumus Boldus*

Fuente: Royal Botanic Gardens, Kew. *Plants of the World Online* (POWO)

1.7.1.2. Clasificación taxonómica

Se clasificó según el sistema **APG IV (26)**

- Reino: Plantae
- Filo: Tracheophyta
- Clase: Magnoliopsida
- Orden: Laurales
- Familia: Monimiaceae
- Género: Peumus
- Especie: *Peumus boldus*

1.7.1.3 Distribución y hábitat

El boldo es endémico de la zona central de Chile, donde constituye un elemento clave del bosque esclerófilo mediterráneo, aunque también se encuentra asilvestrado en regiones andinas de Perú, Ecuador y Argentina. Prefiere suelos poco profundos, pedregosos, de pH neutro a ligeramente ácido, y climas templados con baja humedad. Su hábitat natural se caracteriza por la presencia de neblina costera y suelos franco-arenosos a franco-arcillosos (25).



Figura 2 Distribución geográfica del *Peumus Boldus*

Fuente: Global Biodiversity Information Facility (GBIF). *Peumus boldus* Molina.

1.7.1.4 Usos etnofarmacológicos

El boldo, ha sido utilizada desde tiempos precolombinos por los pueblos mapuches, quienes la empleaban en infusión como estimulante digestivo y sedante nervioso, en cataplasmas y baños medicinales. En la medicina popular chilena, las hojas han servido para tratar cefaleas, hidropesía, dispepsia, dolor menstrual, inflamaciones urinarias, como antihelmíntico por su contenido de ascaridol, y como sedante ligeramente hipnótico (27,28). En el Perú, tribus indígenas la utilizan contra enfermedades hepáticas, cálculos biliares y como diurético, mientras que en Brasil, Argentina, Uruguay y Paraguay se mezcla con yerba mate, figurando en la farmacopea brasileña como colagogo y colerético oficial para dispepsia leve (28). En México se emplea para trastornos biliares, digestivos, hepáticos y reumatismo (29). La Agencia Europea de Medicamentos documenta usos históricos como colagogo, colerético, digestivo, diurético, hepatoestimulante, estomacal, sedante y antihelmíntico (30). Además de sus aplicaciones medicinales, las hojas y corteza se usan como condimento culinario, el aceite esencial en perfumería, las hojas secas como repelente de insectos, los frutos secos en collares artesanales, y tradicionalmente se preparaba chicha de boldo, una bebida fermentada dulce (28). Sin embargo, está contraindicado en embarazo y lactancia por riesgo de aborto, así como en hepatitis aguda, obstrucción biliar, pancreatitis y cáncer hepático, y su consumo prolonga.do puede causar náuseas, irritación gástrica e incluso hepatotoxicidad (29).

1.7.2. Composición química y bioactivos

La riqueza fitoquímica de *Peumus boldus* es la base de sus propiedades farmacológicas. Sus hojas y corteza contienen una amplia variedad de metabolitos secundarios, entre los que destacan alcaloides, aceites esenciales, flavonoides, taninos y otros compuestos fenólicos (31,32).

1.7.2.1. Alcaloides

Los alcaloides de las hojas de *Peumus boldus*, investigados desde hace varias décadas, son considerados los principales responsables de su acción farmacológica.

Se trata de derivados isoquinoleínicos, especialmente de aporfina y noraporfina, con más de 20 compuestos identificados (31). La boldina, presente tanto en hojas como en corteza, constituye el alcaloide mayoritario y corresponde químicamente a la (S)-2,9-dihidroxi-1,10-dimetoxiaporfina, con una proporción del 12–19 % del total. Junto a ella se han descrito glaucina, isoboldina, isocoridina, laurolitsina, laurotetamina y su derivado N-metilado, además de (+)-reticulina, cumarinas, resinas y taninos (32).

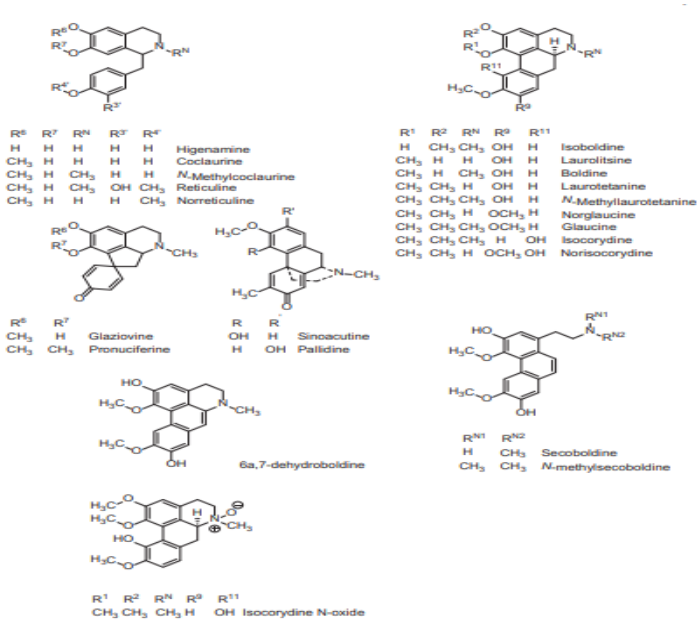


Figura 3 Estructuras químicas de alcaloides

Fuente: Cassels BK, Fuentes-Barros G, Castro-Saavedra S. Curr Tradit Med. 2019;5(1):31-65

1.7.2.2. Aceites esenciales (monoterpenos)

Los aceites esenciales se originan en glándulas secretoras presentes en diferentes órganos de la planta, como hojas y flores, y constituyen mezclas volátiles con potencial relevancia biológica. Se han descrito hasta 46 moléculas en el aceite esencial, con 22 de ellas documentadas originalmente en *Peumus boldus*. Las hojas contienen entre 2–2,6 % de aceite esencial, predominando α- y β-pineno, limoneno y p-cimeno, así como 1,8-cineol, linalol y ascaridol (32).

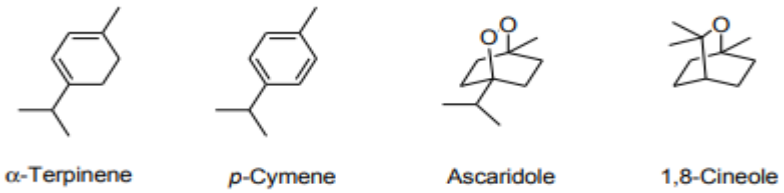


Figura 4 Estructuras químicas de los aceites esenciales

Fuente: Cassels BK, Fuentes-Barros G, Castro-Saavedra S. Curr Tradit Med. 2019;5(1):31-65

1.7.2.3. Polifenoles y flavonoides

Se identifican también polifenoles y flavonoides, principalmente proantocianidinas y glucósidos de flavonol. Dentro de este grupo destacan glucósidos de quercetina, derivados de kaempferol, glucósidos de isoramnetina, ácidos fenólicos, el glucósido del ácido cafeoilquínico y proantocianidinas. Los enlaces heterosídicos se establecen en los hidroxilos de las posiciones 3 y 7 de las geninas (32).

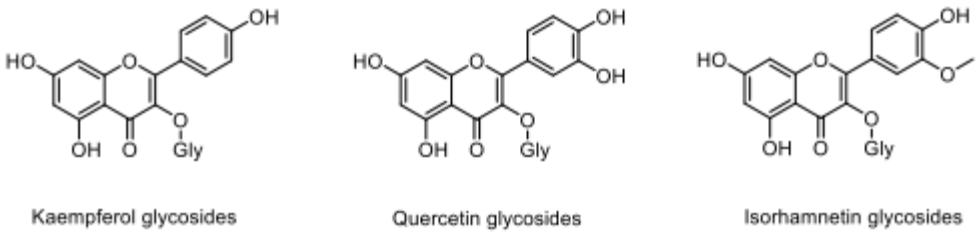


Figura 5 Estructuras químicas de polifenoles

Fuente: Cassels BK, Fuentes-Barros G, Castro-Saavedra S. Curr Tradit Med. 2019;5(1):31-65

1.7.3. Mecanismo de acción hepatoprotectora

La acción hepatoprotectora del boldo se atribuye a la sinergia entre sus alcaloides (principalmente boldina), flavonoides y aceites esenciales. Los mecanismos incluyen efectos antioxidantes, antiinflamatorios, coleréticos, colagogos y moduladores de la función enzimática hepática (9,31,32).

1.7.3.1. Efecto antioxidante y reducción del estrés oxidativo

La actividad antioxidante del *Peumus boldus* se sustenta en la acción conjunta de sus metabolitos secundarios, entre los que destacan la boldina, los flavonoides y diversos polifenoles. Estos compuestos han sido ampliamente reconocidos por su capacidad de neutralizar radicales libres, disminuir la peroxidación lipídica y preservar la integridad de las estructuras celulares frente al estrés oxidativo (31,32). Se ha demostrado que la boldina incrementa la actividad de enzimas antioxidantes como la catalasa y la superóxido dismutasa, contribuyendo a la detoxificación hepática. El mecanismo de acción se explica principalmente por su función como captadores eficientes de radicales hidroxilo (OH), considerados las especies reactivas de oxígeno más dañinas en sistemas biológicos (27).

1.7.3.2. Actividad antiinflamatoria

La boldina ha demostrado efectos protectores frente a la inflamación y necrosis hepática. En estudios experimentales indujeron daño hepático en ratas tras la administración de CCl_4 por 5 semanas y a otro grupo boldina y silimarina Se evaluaron las transaminasas séricas, peroxidación lipídica, los niveles de antioxidantes, así como la expresión de genes y proteínas relacionados con la inflamación: NF κB, TNF α, COX 2, IL 1β y α actina. En estos modelos, el tratamiento con boldina redujo las transaminasas séricas y los marcadores de estrés oxidativo, al tiempo que restauró los niveles de antioxidantes. Además, se observó una regulación negativa de genes y proteínas proinflamatorias como NF-κB, TNF-α, COX-2 e IL-1β, junto con la disminución de la expresión de α-SMA, vinculada a procesos de fibrosis. En conjunto, estos hallazgos confirman que boldina posee una acción antiinflamatoria y hepatoprotectora (9).

1.7.3.3. Estimulación de la secreción biliar

La boldina estimula la secreción biliar (efecto colerético) mediante dos mecanismos complementarios (33,34):

- Efecto agudo osmótico, dependiente de su concentración en bilis, que incrementa el flujo de agua hacia el canalículo biliar.

- Efecto crónico regulador, mediado por la activación del receptor FXR y la sobreexpresión del transportador Bsep, lo que favorece la eliminación de ácidos biliares y mantiene la coleresis incluso en ausencia del compuesto en bilis. Facilitando así su liberación hacia el intestino delgado (efecto colagogo), mejorando la digestión de grasas y previniendo la formación de cálculos biliares al fluidificar la bilis.

1.7.3.4. Protección frente a toxinas y regeneración hepática

A nivel hepático, se ha demostrado que la boldina ejerce un efecto protector sobre las membranas microsomales y el sistema citocromo P-450, reduciendo el daño ocasionado por agentes tóxicos como el tetracloruro de carbono (CCl_4) y el tert-butilhidroperóxido (31,27). En estudios con hepatocitos aislados de rata, concentraciones cercanas a 10^{-4} mol/L fueron capaces de inhibir la peroxidación lipídica y la citotoxicidad inducidas por dichos compuestos. De manera complementaria, en modelos in vivo, la administración intraperitoneal de boldina en ratones logró prevenir la hepatitis experimental provocada por CCl_4, lo que confirma su acción hepatoprotectora (27).

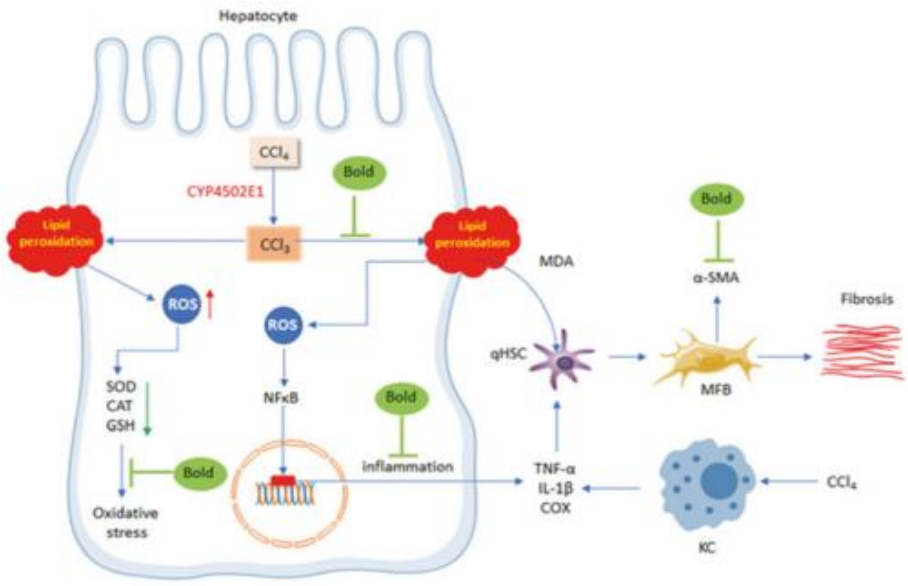


Figura 6 Mecanismo de hepatotoxicidad y acción antioxidante.

Fuente: Ezhilarasan D, Shree Harini K, Karthick M, Lavanya P. J Biochem Mol Toxicol. 2024;38(4):e23691.

1.7.4. Hallazgos toxicológicos del *Peumus boldus*

1.7.4.1. Toxicidad aguda y subcrónica

Los extractos de boldo y la boldina pura presentan un perfil de seguridad aceptable a las dosis recomendadas en modelos animales, sin inducir alteraciones histológicas hepáticas o renales (31,32). Sin embargo, dosis elevadas o el uso prolongado pueden causar efectos tóxicos asociados principalmente al aceite esencial rico en ascaridol, incluyendo irritación renal y alteraciones hepáticas. La administración de extractos etanólicos o aceites esenciales concentrados se asocia a un mayor riesgo de toxicidad, por lo que se recomienda preferir extractos acuosos o hidroalcohólicos estandarizados (32). Asimismo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA/HMPC) ha advertido que el ascaridol constituye el principal componente responsable del potencial tóxico del aceite esencial de *Peumus boldus*, recomendando evitar el uso prolongado o la administración de preparados concentrados. La EMA también señala que la evaluación de la seguridad de *Peumus boldus* resulta compleja debido a la heterogeneidad de las preparaciones disponibles y a la variabilidad en su composición química, por lo que recomienda precaución en pacientes con obstrucción biliar y enfermedades hepatobiliares graves (30).

1.7.4.2. Efectos teratogénicos y genotoxicos

Se evaluó la toxicidad del extracto hidroalcohólico de hojas secas de *Peumus boldus* y de la boldina en ratas. Los resultados mostraron que la administración oral de dosis altas (800 mg/kg) durante los primeros días de gestación produjo efectos abortivos y teratogénicos, evidenciados por resorciones embrionarias, disminución del peso fetal cercano al 47% y malformaciones como ausencia de cola, extremidades posteriores o pabellón auricular (35).

Por otra parte, el potencial genotóxico de la boldina fue evaluado tanto en sistemas *in vitro* como *in vivo*. Los estudios *in vitro* demostraron que la frecuencia de aberraciones cromosómicas y de intercambios entre cromátidas hermanas (SCEs) se mantuvo dentro de los valores basales. Asimismo, en estudios *in vivo*, la administración oral de boldina en ratones a dosis de 225, 450 y 900 mg/kg no produjo incrementos significativos en la frecuencia de aberraciones cromosómicas en células de médula ósea, sugiriendo la ausencia de actividad genotóxica en las condiciones experimentales evaluadas (36).

1.7.4.3. Efectos neurotóxicos

Estudios realizados en ratas Holtzman demostraron que la administración oral de 200 mg/kg/día durante 21 días produjo alteraciones en la coordinación motora, evaluadas mediante la prueba de rotarod, así como una disminución significativa de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, comparable al daño inducido por 6-hidroxidopamina, una neurotoxina experimental ampliamente utilizada como modelo de enfermedad neurodegenerativa. Este efecto se ha atribuido a la presencia de tetrahidroisoquinolinas, compuestos capaces de interferir con la síntesis de dopamina y favorecer procesos de neurodegeneración. Aunque la evidencia clínica en humanos continúa siendo limitada, estos hallazgos sugieren la necesidad de precaución durante el uso prolongado del boldo, especialmente en poblaciones vulnerables, así como la realización de estudios adicionales que permitan establecer la relevancia clínica de los efectos observados en modelos animales (37).

1.7.4.4. Reportes de hepatotoxicidad en humanos

Si bien la mayoría de los estudios experimentales respaldan el perfil hepatoprotector del boldo, existen reportes aislados de hepatotoxicidad en humanos asociada al consumo prolongado de suplementos herbales de *Peumus boldus*. Se evidenció un caso en Portugal en donde el paciente presentó ictericia inexplicada tras consumir infusiones de hojas de *Peumus boldus* durante un mes, el caso resaltó que incluso las infusiones tradicionales de boldo pueden causar hepatotoxicidad significativa, especialmente en pacientes de edad avanzada, destacando la importancia de la farmacovigilancia y la concientización sobre los riesgos de los productos herbales (38).

Asimismo, en México se reportó el caso de una mujer de 33 años que presentó intoxicación por *Peumus boldus* tras consumir aproximadamente 1.7 g diarios durante tres semanas. La paciente ingresó con insuficiencia respiratoria y posteriormente desarrolló crisis mioclónicas recurrentes, además de rabdomiólisis con niveles elevados de CK (>8000 U/L) y mioglobina (>2000 ng/ml). Durante la hospitalización requirió intubación y manejo avanzado de la vía aérea, así como tratamiento anticomicial. Los estudios de neuroimagen y electroencefalograma fueron normales, y tras 22 días de hospitalización logró una recuperación completa sin secuelas neurológicas. Este caso resalta que, aunque el boldo es ampliamente

utilizado en la medicina popular por sus supuestos efectos digestivos y hepatoprotectores, su consumo puede ocasionar manifestaciones neurológicas graves, como convulsiones y rabdomiólisis. La evidencia clínica disponible es escasa, pero subraya la importancia de la farmacovigilancia y el reconocimiento temprano de los efectos adversos asociados al uso de productos herbales como *Peumus boldus* (39).

1.8. Descripción capitular

I. **Introducción**: Se aborda el planteamiento del problema, antecedentes, justificación e importancia, formulación del problema, objetivos, marco teórico.

II. **Estrategia metodológica**: Se describe la metodología empleada en la revisión sistemática, detallando la estrategia de búsqueda en bases de datos, criterios de inclusión y exclusión, población y muestra de estudios, variables, técnicas e instrumentos de evaluación, procedimientos de cribado y aspectos éticos

III. **Resultados**: Presenta los hallazgos obtenidos en la revisión sistemática, organizados en tablas y figuras. Se incluyen la matriz de concordancia, los compuestos bioactivos identificados, los modelos biológicos empleados, los efectos toxicológicos reportados y la síntesis de los resultados de los estudios seleccionados.

IV. **Discusión**: Se realiza la interpretación crítica de los resultados, contrastándolos con la evidencia reportada por otros autores. Se analizan coincidencias y divergencias entre estudios preclínicos y clínicos.

V. **Conclusiones**: Se presentan las conclusiones derivadas de los resultados obtenidos, en concordancia con los objetivos planteados.

VI. **Recomendaciones**: Se formulan recomendaciones orientadas a la profundización de aspectos metodológicos y experimentales.

VII. **Referencias bibliográficas**: Se consignan todas las fuentes bibliográficas utilizadas, siguiendo formatos académicos estandarizados.

VIII. **Anexos**.

II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA

2.1. Tipo, nivel y diseño de la investigación

El estudio corresponde a una investigación de tipo documental, orientado a la recolección, análisis y síntesis de información científica publicada sobre el perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus*. Se fundamenta en la revisión y evaluación crítica de estudios previamente publicados, sin la generación de datos primarios, lo que permite construir conocimiento a partir de evidencia existente siguiendo procedimientos sistemáticos y reproducibles. El nivel de la investigación es descriptivo, porque permite organizar y resumir los hallazgos relacionados con los efectos hepatoprotectores y toxicológicos de *Peumus boldus*, y analítico porque examina las relaciones entre los compuestos bioactivos de la planta y los efectos reportados en diferentes modelos experimentales o clínicos, identificando patrones, contradicciones y vacíos en la literatura científica (40,41).

El diseño corresponde a una revisión sistemática de la literatura científica, siguiendo los lineamientos de la Declaración PRISMA 2020. Se considera no experimental porque no se manipulan variables, sino que se analizan resultados de investigaciones publicadas. Asimismo, es retrospectivo debido a que los estudios revisados corresponden a un periodo comprendido entre 2015 y 2025 (40,42). Aunque en un inicio se consideró aplicar un enfoque cuantitativo, la heterogeneidad de los modelos experimentales y la diversidad de desenlaces reportados hicieron inviable realizar un meta-análisis con representación gráfica mediante forest plot. Por ello, se optó por una síntesis narrativa y tabular de los resultados, reconocida como una estrategia metodológicamente válida en revisiones sistemáticas con alta variabilidad en diseños y resultados (43,44).

2.2. Población y muestra

Población de estudio

La población de estudio estuvo conformada por investigaciones científicas relacionadas con el perfil hepatoprotector y/o toxicológico de *Peumus boldus*, desarrolladas en el contexto latinoamericano y publicadas entre los años 2015 y 2025. Se incluyeron estudios experimentales *in vivo*, *in vitro*, *in silico* y caso clínico publicados en revistas científicas indexadas.

Criterios de inclusión

- Tipo de estudio: estudios experimentales (in vivo, in vitro e in sílico) que evaluaron la actividad hepatoprotectora o los efectos tóxicos del *Peumus boldus*. También se consideraron casos clínicos que aportaron evidencia sobre el efecto de los extractos o compuestos bioactivos de la planta.
- Población de estudio: investigaciones científicas desarrolladas en el contexto latinoamericano que evaluaron el perfil hepatoprotector y/o toxicológico de *Peumus boldus*. Se consideró como estudio latinoamericano aquel que cumpliera al menos uno de los siguientes criterios: a) contar con al menos un autor afiliado a una institución académica, científica o sanitaria ubicada en Latinoamérica; b) haber sido publicado en una revista científica con sede editorial en la región; o c) haber utilizado especímenes vegetales, muestras biológicas o poblaciones procedentes de países latinoamericanos.
- Intervención: estudios que evaluaron extractos crudos, fracciones purificadas, compuestos aislados o metabolitos bioactivos derivados de *Peumus boldus* (por ejemplo, boldina, ascaridol, flavonoides, alcaloides y aceites esenciales), así como preparaciones estandarizadas con concentraciones definidas de dichos compuestos.
- Comparador: este criterio se aplicó exclusivamente a estudios experimentales. Se consideró la presencia de grupos control negativos, positivos o controles sometidos únicamente al agente hepatotóxico, con el fin de permitir la comparación de los efectos hepatoprotectores o toxicológicos de *Peumus boldus*. Este criterio no fue aplicable a estudios observacionales, casos clínicos ni estudios *in silico*.
- Resultados de interés (outcomes), incluyeron:

  Parámetros hepatoprotectores: reducción de biomarcadores séricos (ALT, AST, ALP, bilirrubina), restauración histopatológica del tejido hepático, disminución del estrés oxidativo (MDA, GSH, SOD, CAT) y evidencia de actividad antioxidante, antiinflamatoria o citoprotectora.

  Parámetros toxicológicos: elevación de biomarcadores hepáticos, alteraciones histopatológicas, evidencia de necrosis o apoptosis, toxicidad sistémica, neurotoxicidad, genotoxicidad, efectos teratogénicos.
- Periodo de publicación: solo se incluyeron estudios publicados entre 2015 y 2025, con el fin de concentrar la evidencia científica más actual y relevante.
- Idioma: artículos escritos en inglés, español y portugués, debido a su relevancia en el contexto latinoamericano y su accesibilidad en bases de datos científicas.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron revisiones narrativas, artículos de opinión, comunicaciones breves, resúmenes de conferencias sin resultados detallados, patentes ni publicaciones sin disponibilidad de texto completo.
- Se descartaron estudios con combinaciones de plantas medicinales o extractos mixtos en los que no sea posible determinar el efecto específico del *Peumus boldus*.
- Investigaciones con deficiencias metodológicas graves, tales como ausencia injustificada de grupo control en estudios experimentales, falta de resultados cuantificables o alto riesgo de sesgo evaluado mediante herramientas validadas.
- Estudios que no reportaron parámetros relacionados con la función hepática o toxicidad, aun cuando empleen extractos del *Peumus boldus*.
- Publicaciones repetidas en diferentes fuentes; en estos casos se conservó la versión más completa y actualizada.

Muestra de estudio

La muestra estuvo constituida por los estudios que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. La selección se realizó mediante un proceso sistemático de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión, siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020 y las recomendaciones metodológicas del Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

Operacionalización de la variable

		Modelo biológico	Comparador	Desenlaces hepatoprotectores	Desenlaces toxicológicos	Calidad metodológica
Exposición / Intervención: ***Peumus boldus***	Extractos (acuoso, etanólico, metanólico) y compuestos aislados (boldina, isocoridina, ascaridole)	In vivo (roedores, insectos), in vitro (líneas celulares), in sílico, clínicos en humanos		Reducción de ALT, AST, ALP, bilirrubina; mejora histológica; aumento de actividad antioxidante; modulación de estrés oxidativo e inflamación	Evidencia de hepatotoxicidad, neurotoxicidad, teratogenicidad; alteraciones bioquímicas y tisulares; dosis tóxicas; compuestos implicados (ej. ascaridole)	Evaluación de riesgo de sesgo; validez interna; transparencia en dosis y vías de administración; reproducibilidad
Desenlaces: Perfil hepatoprotector y toxicológico de ***Peumus boldus***	Administración de extractos o compuestos en distintas concentraciones y formas de preparación	Estudios experimentales (in vivo, in vitro, in sílico) y clínicos en Latinoamérica (2015–2025)	Placebo, ausencia de tratamiento, fármacos estándar	Disminución de daño histológico; reducción de enzimas séricas; aumento de actividad antioxidante; mecanismos moleculares (apoptosis, inflamación, estrés oxidativo)	Signos clínicos de toxicidad; alteraciones bioquímicas; dosis letales/subletales; efectos adversos hepáticos y neurológicos	Aplicación de PRISMA 2020 y checklist JBI; claridad en criterios de inclusión/exclusión; consistencia en medición de desenlaces; control de sesgos

2.3. Técnicas y procedimientos de recolección de datos

La recolección de datos se realizó mediante un proceso estructurado, riguroso y reproducible, utilizando una matriz de extracción de datos diseñada en Microsoft Excel. La matriz incluyó las siguientes variables principales:

- Datos generales del estudio: autor, año, país, tipo de estudio, base de datos y revista de publicación.
- Aspectos metodológicos: tipo de modelo experimental (in vitro, in vivo, in silico o clínico), dosis y forma de administración del extracto, diseño experimental, grupo control, duración del tratamiento.
- Variables biológicas y toxicológicas: marcadores hepáticos (ALT, AST, ALP, bilirrubinas), biomarcadores de estrés oxidativo (MDA, GSH, SOD, CAT), histopatología hepática, parámetros hematológicos y renales, efectos adversos o signos de toxicidad.
- Conclusiones y limitaciones: principales hallazgos sobre el efecto hepatoprotector o tóxico del *Peumus boldus* y las recomendaciones del autor.

Validación y control de calidad: Para asegurar la consistencia y confiabilidad de los datos extraídos, dos revisores independientes verificaron y contrastaron la información registrada. Las discrepancias fueron resueltas mediante consenso o, en caso necesario, con la participación de un tercer evaluador.

Registro del proceso: El flujo de identificación, selección, elegibilidad e inclusión fue documentado mediante el diagrama PRISMA 2020, especificando el número de registros identificados, duplicados eliminados, registros excluidos, artículos evaluados a texto completo y estudios finalmente incluidos en la síntesis cualitativa.

Fuente de la información

Se efectuó mediante una búsqueda amplia, rigurosa y sistemática en bases de datos científicas de prestigio internacional, con el objetivo de asegurar la solidez y confiabilidad de la evidencia obtenida. Se emplearon las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y SciELO, que permitieron identificar estudios experimentales (in vivo, in vitro e in silico) y estudios clínicos relacionados con el perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus*.

El rango temporal considerado abarcó el periodo 2015 - 2025, con el fin de incluir los avances más recientes en farmacognosia, toxicología y hepatología experimental. Se priorizaron artículos publicados en inglés, español y portugués, por su pertinencia académica y

accesibilidad dentro del ámbito latinoamericano.

Estrategia de búsqueda

Se diseñó siguiendo las recomendaciones del PRISMA 2020 y del Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, con el fin de garantizar la exhaustividad y transparencia en la identificación de estudios relevantes. Se emplearon descriptores controlados, normalizados (MeSH), y términos libres combinados mediante operadores booleanos (AND, OR, NOT), ajustados a cada base de datos.

Proceso de selección

- Gestión de referencias y eliminación de duplicados: Las referencias obtenidas de las bases de datos (PubMed, Scopus, Web of Science y Scielo) fueron exportadas al gestor bibliográfico Mendeley. En esta fase, se eliminaron de forma automática y manual los registros duplicados, garantizando que cada estudio fuera considerado una sola vez.
- Cribado por título y resumen: se examinaron los títulos y resúmenes aplicando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Los artículos no pertinentes fueron descartados, y las discrepancias se resolvieron mediante consenso o con la intervención de un tercer evaluador.
- Elegibilidad mediante lectura completa del texto: Los estudios preseleccionados fueron evaluados en su versión íntegra para confirmar la pertinencia temática (efectos hepatoprotectores y/o toxicológicos de *Peumus boldus*), la pertinencia metodológica y la claridad de los resultados reportados. Se documentaron las razones de exclusión, como datos insuficientes o ausencia de resultados relacionados con el hígado.
- Inclusión final de los estudios pertinentes: El proceso completo fue representado en un diagrama de flujo PRISMA 2020, donde incluye:
    - Número total de registros identificados.
    - Registros después de eliminar duplicados.
    - Registros excluidos tras la lectura de título y resumen.
    - Artículos evaluados a texto completo.
    - Estudios finalmente incluidos en la síntesis cualitativa
- Grado de concordancia: Para evaluar la consistencia entre revisores, se calculó el índice Kappa de Cohen, considerándose un valor ≥ 0.75 como indicadores de concordancia excelente.

Tabla 1 Ecuación de búsqueda en las bases de datos

ECUACION DE BUSQUEDA	
PUBMED	("Peumus boldus"[tiab] OR boldo[tiab]) AND ("Hepatoprotective Agents"[Mesh] OR hepatoprotective[tiab] OR "liver protection"[tiab] OR "Hepatotoxicity"[tiab] OR toxicology[tiab] OR toxicity[tiab])
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY("Peumus boldus" OR boldo) AND TITLE-ABS-KEY(hepatoprotective OR "liver protection" OR hepatotoxicity OR toxicology OR toxicity)
WEB OF SCIENCE	TS=("Peumus boldus" OR boldo) AND TS=(hepatoprotective OR "liver protection" OR hepatotoxicity OR toxicology OR toxicity)
SCIELO	("Peumus boldus" OR boldo) AND (hepatoprotective OR "liver protection" OR hepatotoxicity OR toxicology OR toxicity)

2.4. Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se llevó a cabo de manera rigurosa y siguiendo criterios estandarizados, con el objetivo de valorar el riesgo de sesgo y la validez interna de la evidencia recopilada. Este procedimiento fue realizado por dos revisores independientes, quienes aplicaron herramientas específicas de acuerdo con el tipo de estudio, y cualquier discrepancia se resolvió mediante consenso o, en caso necesario, con la intervención de un tercer evaluador.

Para el caso clínico único, se aplicó la herramienta JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports, la cual permitió evaluar la claridad en la descripción del paciente, la intervención, los desenlaces y la plausibilidad de la relación causal reportada (45).

Los estudios in vivo se evaluaron mediante la herramienta SYRCLE's Risk of Bias tool para modelos animales vertebrados. Sin embargo, debido a la inclusión de estudios con animales invertebrados, fue necesario adaptar algunos dominios de evaluación, manteniendo criterios centrales como la aleatorización, el ocultamiento de la secuencia y el cegamiento, pero ajustando aspectos relacionados con la biología y el manejo experimental de invertebrados. Esta adaptación permitió conservar la validez interna y la comparabilidad metodológica, garantizando que los estudios fueran evaluados bajo parámetros homogéneos de calidad y riesgo de sesgo, sin perder de vista sus limitaciones en la extrapolación clínica (46).

Los estudios *in vitro* e *in silico* se examinaron mediante criterios adaptados basados en recomendaciones metodológicas para la evaluación de estudios experimentales preclínicos y complementados con aspectos de transparencia y reporte derivados de las directrices ARRIVE 2.0 (47,48).

Los resultados se clasificaron en categorías homogéneas de calidad metodológica (alta, moderada o baja), se documentaron mediante formularios estandarizados y se representaron mediante gráficos de riesgo de sesgo, lo que permitió evidenciar tanto las fortalezas como las limitaciones de la evidencia disponible.

Síntesis de resultados

En esta revisión sistemática no se realizó un metaanálisis debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos, que abarcan modelos in vivo, in vitro, in silico y un caso clínico único. Las diferencias en diseño, población, tipo de intervención y desenlaces impiden obtener un estimador común válido. Por ello, se aplicaron las recomendaciones de la guía SWiM (Synthesis Without Meta-analysis), que orienta la síntesis transparente mediante la descripción de agrupamientos, métodos alternativos de síntesis y reconocimiento de limitaciones metodológicas (43,44).

Los resultados se presentaron mediante tablas comparativas y figuras resumidas, destacando biomarcadores hepáticos (ALT, AST, ALP y bilirrubina), parámetros de estrés oxidativo (MDA, SOD, GSH y CAT) y alteraciones histopatológicas reportadas en los estudios incluidos. Finalmente, la interpretación de los hallazgos se realizó considerando la calidad metodológica, el riesgo de sesgo y la heterogeneidad de los estudios evaluados, con el propósito de garantizar que las conclusiones reflejaran de manera crítica la consistencia, confiabilidad y limitaciones de la evidencia disponible sobre *Peumus boldus* en el contexto latinoamericano.

2.5. Aspectos éticos

Dado que el estudio se basó exclusivamente en la recopilación, análisis y síntesis de información publicada en bases de datos científicas, no se requirió consentimiento informado ni aprobación de un comité de ética. No obstante, se garantizó el respeto a los derechos de autor y la integridad académica, citando adecuadamente todas las fuentes utilizadas. Asimismo, se respetaron los principios de integridad científica, honestidad académica y transparencia en el reporte de resultados.

III. RESULTADOS

3.1. Selección de estudio

Se identificó 171 estudios en las bases de dato PubMed, Scopus, Web of Science y SciELO. Tras eliminar 36 registros duplicados, se seleccionaron 135 estudios para la fase de cribado mediante la revisión de título y resúmenes. En esta etapa, se excluyeron 63 publicaciones, principalmente por no ajustarse al tipo de estudio, al periodo de interés o al área temática. Posteriormente, 72 artículos fueron evaluados mediante la lectura completa del texto, aplicando de manera más estricta los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, lo que condujo a la exclusión de 57 estudios principalmente por insuficiencia de datos o falta de relación con efectos de *P. boldus*. En esta fase también se excluyeron 9 estudios europeos por no corresponder al ámbito geográfico establecido en la revisión. Finalmente, se incluyeron 6 estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron considerados en el análisis de la revisión sistemática.

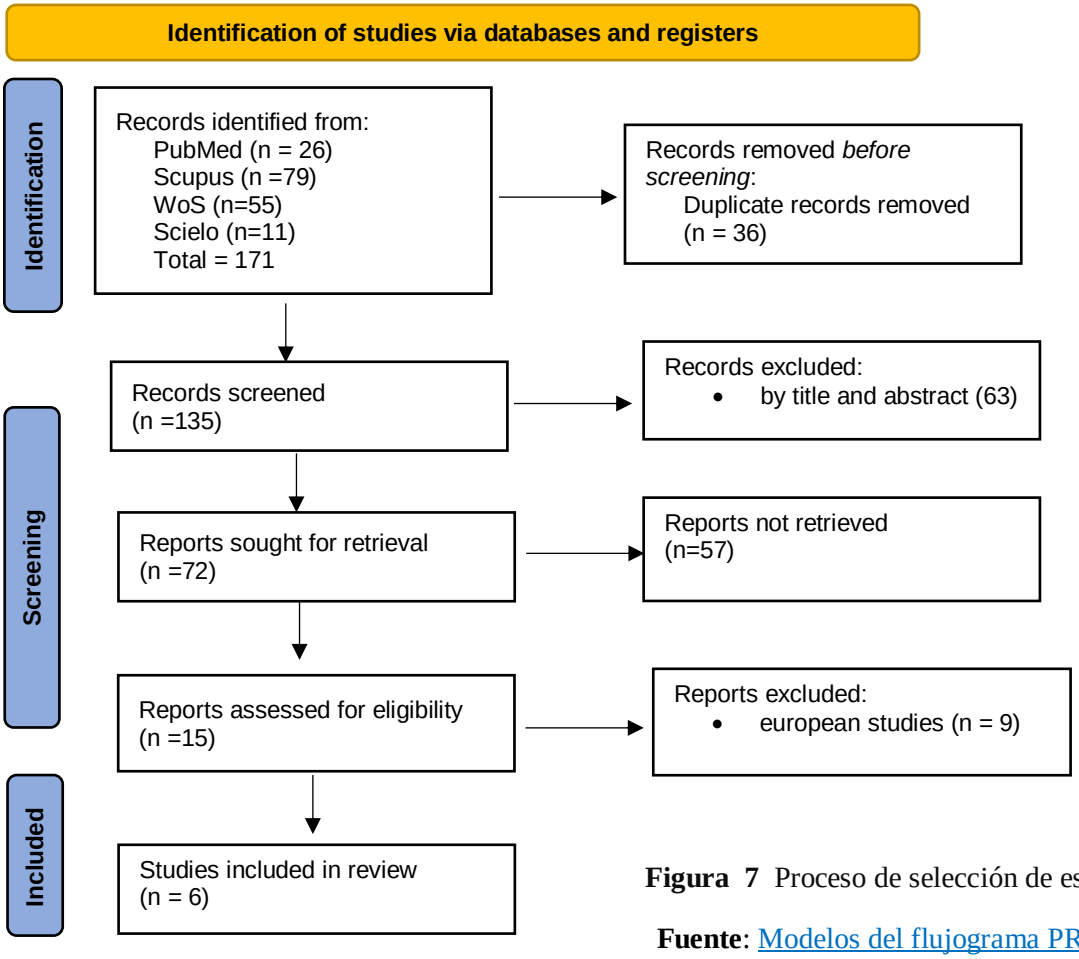


Figura 7 Proceso de selección de estudios

Fuente: Modelos del flujograma PRISMA

Tabla 2 Matriz de concordancia

	Revisor B: Incluir	Revisor B: Excluir	Total Rev A
Revisor A: Incluir	6 (Si)	0 (solo A)	6
Revisor A: Excluir	1(solo B)	128 (No)	129
Total Rev B	7	128	135

2. Cálculo de probabilidades

A. Acuerdo Observado (Po):

$$\text{Po} = \frac{6 + 128}{135} = 0.9925$$

B. Acuerdo por Azar (Pe):

$$\text{Pe} = \frac{6}{135} * \frac{7}{135} + \frac{129}{135} * \frac{128}{135} = \ 0.9082$$

3. Resultado Final del Índice Kappa (k):

$$\text{K} = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

$$\text{K} = \frac{0.9925 - 0.9082}{1 - 0.9082} = 0.918$$

Interpretación de los resultados:

El nivel de concordancia entre revisores fue casi perfecto (κ = 0.918). Aunque el Revisor B aceptó 1 artículos rechazados por el Revisor A, la coincidencia en la exclusión de 128 estudios mantuvo un acuerdo muy alto. Las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor, lo que permitió consensuar la inclusión final de 6 artículos, de los cuales cumplieron los criterios de elegibilidad para la revisión sistemática.

Tabla 3 Información de registros de los estudios seleccionados

N°	AUTOR(ES)	AÑO	TÍTULO DEL ESTUDIO	REVISTA	BASE DE DATOS
49	Laura Montaldo et al.	2025	*Peumus boldus* Extract Inhibits Lipid Accumulation in 3T3-L1 Adipocytes	International Journal of Molecular Sciences	PubMed, Scopus, Web of Science
50	Raphael S. F. Silva et al.	2024	In silico study of the interaction of boldine with farnesoid x receptor: contributions to investigating cholagogue and choleretic activity of *Peumus boldus*	Química Nova	Scopus, Web of Science, SciELO
51	Matheus Chimelo Bianchini et al.	2016	*Peumus boldus* (Boldo) Aqueous Extract Present Better Protective Effect than Boldine Against Manganese-Induced Toxicity in D. melanogaster	Neurochemical Research	Web of Science, Scopus, PubMed
52	Cláudia Vargas Klimaczewski et al.	2018	*Peumus boldus* attenuates copper-induced toxicity in Drosophila melanogaster	Biomedicine & Pharmacotherapy	PubMed, Scopus
53	Maria Bernadete Galrão de Almeida Figueiredo et al.	2016	The effect of the aqueous extract *Peumus boldus* on the proliferation of hepatocytes and liver function in rats submitted to expanded hepatectomy	Acta Cirúrgica Brasileira	PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO
54	Ferreyra Reyes. et. al	2025	Lesión hepática inducida *por Peumus boldus* con desenlace fatal. Informe de caso.	Anales de hepatología	Scopus,

3.2. Características del estudio.

En total se seleccionaron seis estudios que abordaron el perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus* en modelos biológicos. En cuanto a la indexación bibliográfica, el 37% de los artículos se identificó en Scopus, mientras que PubMed y Web of Science representaron el 25%, y **S**ciELO el 13%. Esta distribución reflejó la diversidad de fuentes consultadas y la relevancia internacional de los trabajos incluidos, aunque también evidenció cierta concentración en bases de datos de alcance regional y global. Respecto al año de publicación, la mayoría de los estudios (67%) se difundió entre los años 2016 y 2024, lo que indica un creciente interés científico en el boldo durante la última década. El 33% restante correspondió a publicaciones previas a 2025, lo que permitió integrar tanto evidencia reciente como antecedentes relevantes. Además, se analizaron las características bibliométricas de los estudios incluidos, considerando aspectos como el país de origen de las investigaciones. Este análisis permitió identificar una predominancia de trabajos realizados en Brasil, Argentina y México, lo que refleja la importancia del boldo en el contexto latinoamericano, tanto por su uso tradicional como por el interés en evaluar sus posibles efectos hepatoprotectores y riesgos toxicológicos.

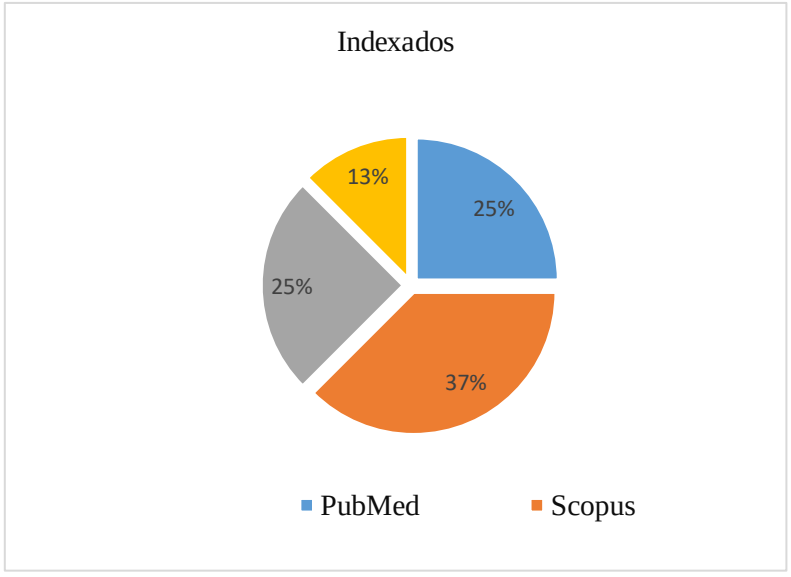


Figura 8 Base de datos

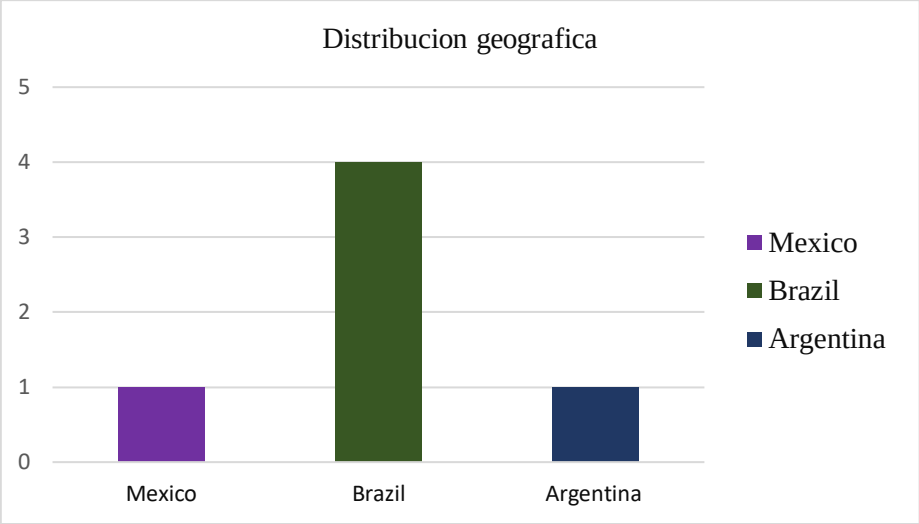


Figura 9 Distribución geográfica de los estudios

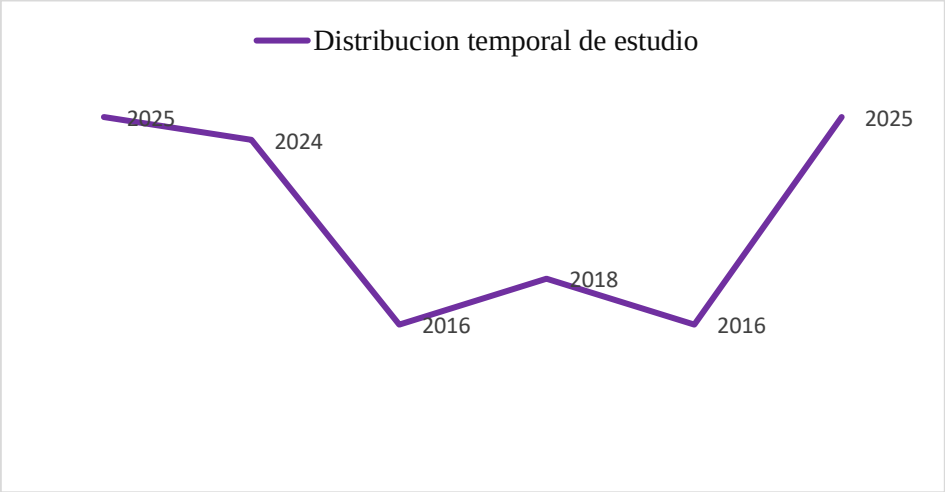


Figura 10 Distribución temporal de los estudios

3.3. Identificación de compuestos bioactivos de *Peumus boldus* asociados a su potencial efecto hepatoprotector

Se identificaron cinco estudios publicados en Latinoamérica durante el periodo 2015-2025 que evaluaron los efectos biológicos de *Peumus boldus*. De estos, cuatro estudios (60%) se enfocaron específicamente en la identificación y caracterización de compuestos bioactivos con potencial hepatoprotector. Los principales compuestos identificados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4 Compuestos bioactivos de *Peumus boldus*.

Compuesto	Clase química	Mecanismo identificado	Estudio
Boldina (Boldine)	Alcaloide aporfínico	Interacción con receptor FXR; actividad colagoga/colerética	Silva et al. (2024)
Polifenoles totales	Fenólicos	Reducción de ROS; actividad antioxidante	Montaldo et al. (2025)
Flavonoides	Flavonoides	Disminución de lípidos neutros, TG y colesterol	Montaldo et al. (2025)
Extracto acuoso	Mezcla compleja	Normalización de TBARS; protección contra Mn y Cu	Bianchini et al. (2016); Klimaczewski et al. (2018)

Análisis: La boldina (boldine) fue el compuesto más estudiado, identificado en tres de los cinco estudios revisados. El estudio de Silva et al. (2024) demostró mediante análisis in silico que la boldina presenta afinidad por el receptor FXR (Farnesoid X Receptor) con una energía de unión de -132.8 ± 9.6 kJ/mol, superior al ligando endógeno chenodeoxycholic acid (-101.6 kJ/mol). Este hallazgo sugiere un mecanismo molecular potencial para la actividad hepatoprotectora a través de la regulación del metabolismo biliar. Asimismo, los extractos acuosos ricos en polifenoles y flavonoides mostraron efectos antioxidantes significativos, lo cual representa un mecanismo adicional de protección hepática.

3.4. Descripción de los modelos biológicos empleados para evaluar la actividad hepatoprotectora

Los cinco estudios incluidos en esta revisión emplearon diversos modelos biológicos para evaluar los efectos de *Peumus boldus*. La distribución de los modelos utilizados se detalla en la Tabla 5.

Tabla 5 Modelos biológicos empleados en estudios

Modelo biológico	Tipo	Especies/Modelo	Estudio
In vitro	Celular	Línea 3T3-L1 (preadipocitos murinos)	Montaldo et al. (2025)
In silico	Computacional	Docking molecular con receptor FXR	Silva et al. (2024)
In vivo	Invertebrado	Drosophila melanogaster (cepa Harwich)	Bianchini et al. (2016)
In vivo	Invertebrado	Drosophila melanogaster (cepa Oregon R)	Klimaczewski et al. (2018)
In vivo	Mamífero	Ratas Wistar (hepatectomía 70%)	Figueiredo et al. (2016)

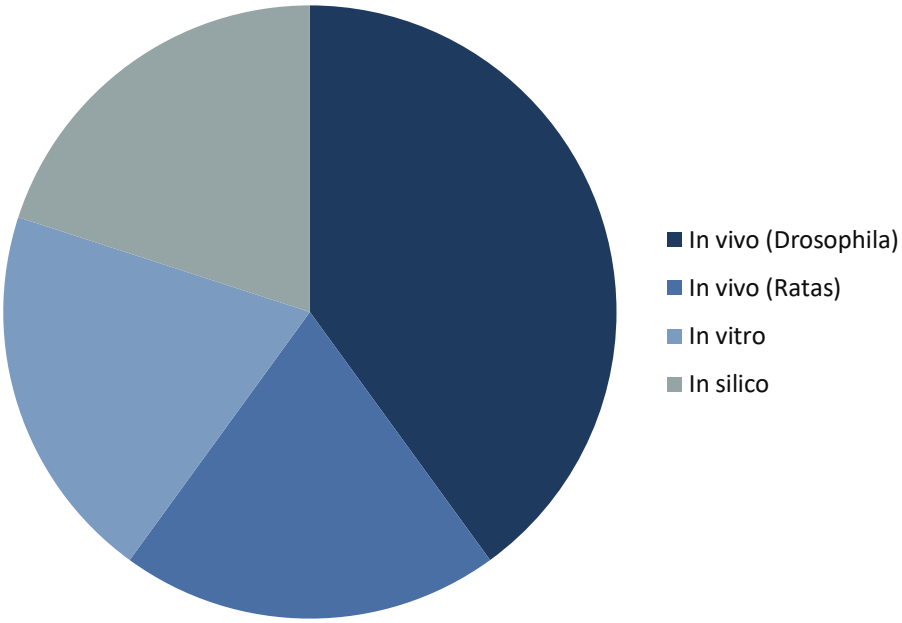


Figura 11 Distribución de modelos biológicos .

Análisis: Se observó una predominancia de modelos in vivo (60%), con Drosophila melanogaster como el organismo modelo más utilizado (40% de los estudios). Este modelo invertebrado permitió evaluar tanto parámetros de toxicidad aguda (mortalidad, locomoción) como biomarcadores de estrés oxidativo. El estudio de Figueiredo et al. (2016) empleó ratas Wistar sometidas a hepatectomía del 70%, representando el único modelo de daño hepático directo en mamíferos. Los modelos in vitro (20%) se limitaron a líneas celulares de origen no hepático (3T3-L1), lo cual constituye una limitación importante para la extrapolación de resultados hepatoprotectores.

3.5. Análisis de los efectos toxicológicos reportados

Los efectos toxicológicos de *Peumus boldus* fueron evaluados en cuatro de los seis estudios incluidos. Los principales hallazgos toxicológicos se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6 Efectos toxicológicos reportados

Estudio	Evaluación de toxicidad	Efecto tóxico identificado	Parámetros afectados	Gravedad
Montaldo et al. (2025)	Sí (control con H_2O_2)	Ninguno a 2 µg GAE/mL; extracto crudo mostró citotoxicidad	Viabilidad celular, ROS, CAT	Leve (solo extracto crudo)
Bianchini et al. (2016)	Sí (mortalidad)	Boldina aislada ↑ mortalidad per se; Mn ↑ mortalidad	Mortalidad, locomoción, dopamina	Moderada (boldina aislada)
Klimaczewski et al. (2018)	Sí (supervivencia)	Cu^{2+} redujo supervivencia; *P. boldus* protegió	Supervivencia, comportamiento, enzimas, genes	Moderada (Cu^{2+} control)
Figueiredo et al. (2016)	Sí (24h post-hepatectomía)	Ninguno a 100 mg/kg durante 4 días	AST, ALT, ALP, GGT, bilirrubinas, histología	Ninguna observada
Reyes-Ferreira et al. (2025)	Sí (caso clínico)	Hepatotoxicidad grave inducida por suplemento con *P. boldus*	Plaquetas (59.000/mm^3), TP (27.5 seg), INR (2.54), creatinina	Grave (desenlace fatal)

Análisis: Los resultados evidenciaron un perfil de seguridad diferencial entre el extracto acuoso completo y la boldina aislada. El extracto acuoso de *Peumus boldus* no mostró efectos tóxicos a las dosis evaluadas (2 µg GAE/mL in vitro; 5 mg/mL en Drosophila; 100 mg/kg en ratas), mientras que la boldina aislada administrada a concentraciones equivalentes (327.37 µg/mL) incrementó significativamente la mortalidad en *Drosophila melanogaster*. Este hallazgo sugiere un efecto de sinergia o modulación entre los componentes del extracto completo que atenúa la potencial toxicidad de la boldina. Los biomarcadores de función hepática (AST, ALT, ALP, GGT) no mostraron alteraciones significativas en el modelo de hepatectomía, lo cual respalda la seguridad del extracto a la dosis de 100 mg/kg. Sin embargo, el caso clínico de México (Reyes-Ferreira et al., 2025) constituye una señal de alerta: tras 15 días de consumo de un suplemento con boldo, el paciente presentó

bilirrubina directa de 20.5 mg/dL y biopsia hepática compatible con esteatohepatitis tóxica. Los marcadores ALT (62→64 U/L) y ALP (184→188 U/L) se mantuvieron relativamente estables, pero el daño histológico fue evidente.

3.6. Evaluación metodológica de los estudios seleccionados

Análisis del Estudio In Vitro e In Silico

La presente evaluación del riesgo de sesgo se fundamenta en un análisis multidimensional de los protocolos experimentales in vitro e in silico descritos. El uso de una visualización tipo semáforo permite identificar de manera crítica la validez interna y la transparencia metodológica, elementos esenciales para garantizar la reproducibilidad científica.

In Vitro

El estudio in vitro demuestra una sólida consistencia metodológica, con la mayoría de los dominios categorizados como bajo riesgo. La identidad del modelo celular, las condiciones de cultivo y el diseño experimental están rigurosamente documentados, lo que asegura que los efectos observados (antioxidantes y anti-adipogénicos) sean atribuibles a las intervenciones realizadas y no a artefactos del sistema biológico. Sin embargo, la ausencia de declaración de conflictos de interés y fuentes de financiamiento representa una vulnerabilidad en términos de transparencia ética. Asimismo, la falta de una asignación aleatoria formal de las muestras y la ausencia de repeticiones con lotes independientes sugieren que, si bien el estudio es reproducible en su ejecución técnica (triplicados), existen áreas de mejora para mitigar posibles sesgos sistemáticos accidentales.

In Silico

Presenta un riesgo de sesgo entre bajo y moderado, reflejando la complejidad de los modelos computacionales contemporáneos. La descripción de los algoritmos (MOPAC, AutoDock, GROMACS) y la duración de las simulaciones (200 ns con convergencia RMSD) garantizan una alta fidelidad del modelo. La validación cruzada con datos experimentales previos refuerza la relevancia biológica de las interacciones moleculares predichas. Se identifica una oportunidad de mejora crítica en la implementación de herramientas de detección de sesgo algorítmico. La falta de acceso público a scripts y datasets crudos limita la replicabilidad exacta por pares independientes, un pilar fundamental de los principios FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable).



Figura 12 Evaluación de riesgo de sesgo en estudio *in vitro e in silico.*

In vivo

La evaluación metodológica del riesgo de sesgo en los estudios in vivo se realizó utilizando la herramienta SYRCLE, adaptada para modelos invertebrados *(Drosophila melanogaster)* y aplicada en su versión estándar para mamíferos (ratas Wistar).

Aplicando esta herramienta, la evaluación metodológica del riesgo de sesgo en los estudios in vivo realizados en *Drosophila melanogaster* —tanto el que evaluó la toxicidad por cobre como el que analizó la toxicidad por manganeso— presentan un riesgo de sesgo moderado-alto. En ambos casos se observa ausencia de aleatorización y cegamiento, lo que limita la robustez interna del diseño. Sin embargo, los grupos experimentales fueron homogéneos y se reportaron de manera completa los desenlaces, lo que aporta validez interna. Las condiciones ambientales fueron adecuadamente controladas, aunque persiste incertidumbre respecto a la variabilidad genética y la extrapolación de los hallazgos a modelos superiores. En conjunto, estos trabajos son metodológicamente aceptables como evidencia exploratoria en invertebrados, pero requieren mejoras en control de sesgos humanos y aleatorización experimental para aumentar su validez.

.

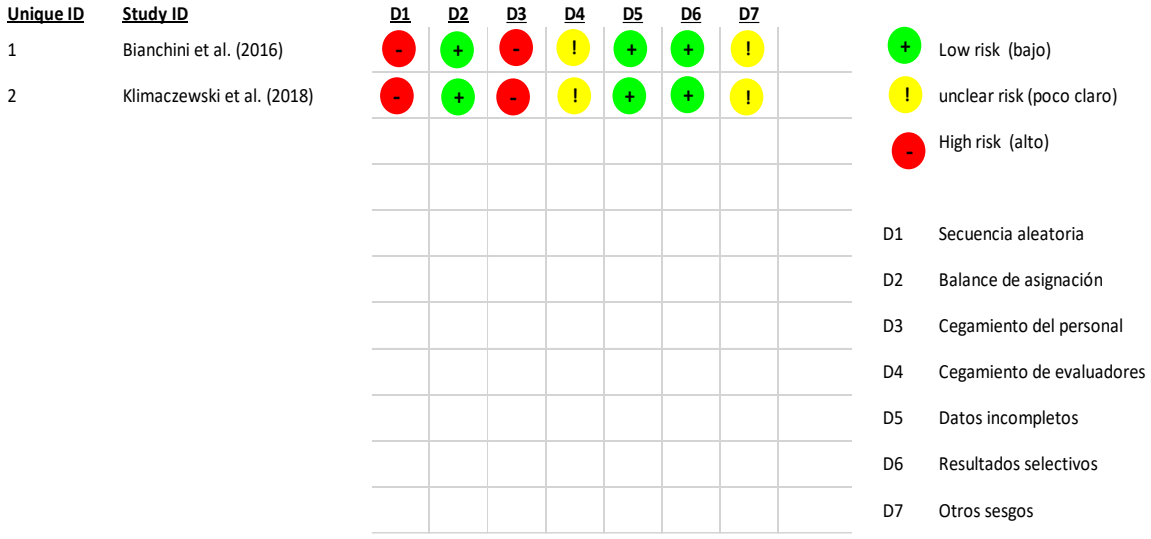


Figura 13 Evaluación de riesgo de sesgo en estudios in vivo (invertebrados).

Por otra parte, el estudio in vivo realizado en ratas Wistar indica un riesgo de sesgo bajo - moderado, lo que confiere una adecuada solidez interna. La asignación aleatoria de los animales y la homogeneidad de los grupos aseguran comparabilidad inicial y reducen el sesgo de selección. Asimismo, el cegamiento de los evaluadores en el análisis histológico fortalece la validez de los desenlaces.

No obstante, limitaciones como la ausencia de aleatorización en el alojamiento, la falta de cegamiento del personal y el control parcial de factores ambientales incrementan el riesgo de sesgo de desempeño. En conjunto, los resultados son metodológicamente confiables y evidencian efectos regenerativos y hepatoprotectores del extracto acuoso de *Peumus boldus*, aunque futuras investigaciones deberían reforzar procedimientos de cegamiento y control ambiental para mejorar la reproducibilidad.

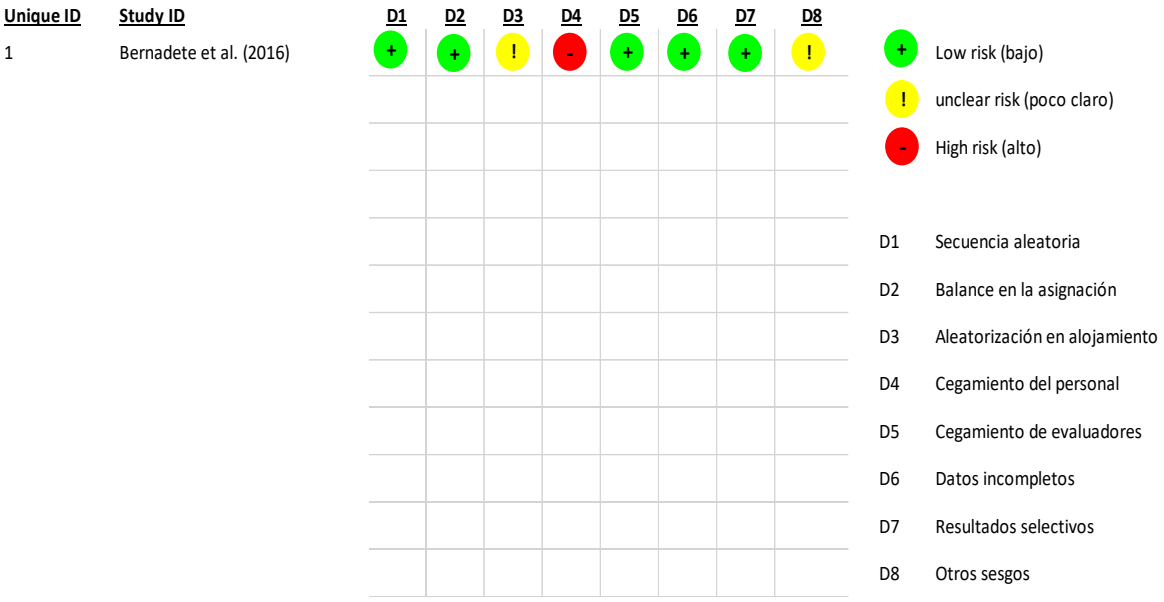


Figura 14 Evaluación de riesgo de sesgo en estudio in vivo (vertebrados).

Caso clínico único

Se utilizó la herramienta JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports, muestra un riesgo de sesgo moderado-alto. Aunque el paciente y la evolución clínica están descritos con detalle y los resultados de laboratorio son completos, la relación causal con *Peumus boldus* no se valida con herramientas estandarizadas como RUCAM y no se discuten posibles factores de confusión. La información sobre la intervención terapéutica es limitada, lo que afecta la validez interna, pero el reporte aporta evidencia relevante al documentar un desenlace fatal por un suplemento herbal poco registrado, aunque su generalización es restringida al tratarse de un único caso. Por lo tanto, la utilidad clínica es alta, pues constituye una alerta para la práctica médica y la farmacovigilancia. En conclusión, se trata de un caso con riesgo de sesgo moderado-alto, pero con gran relevancia clínica y valor para la salud pública.

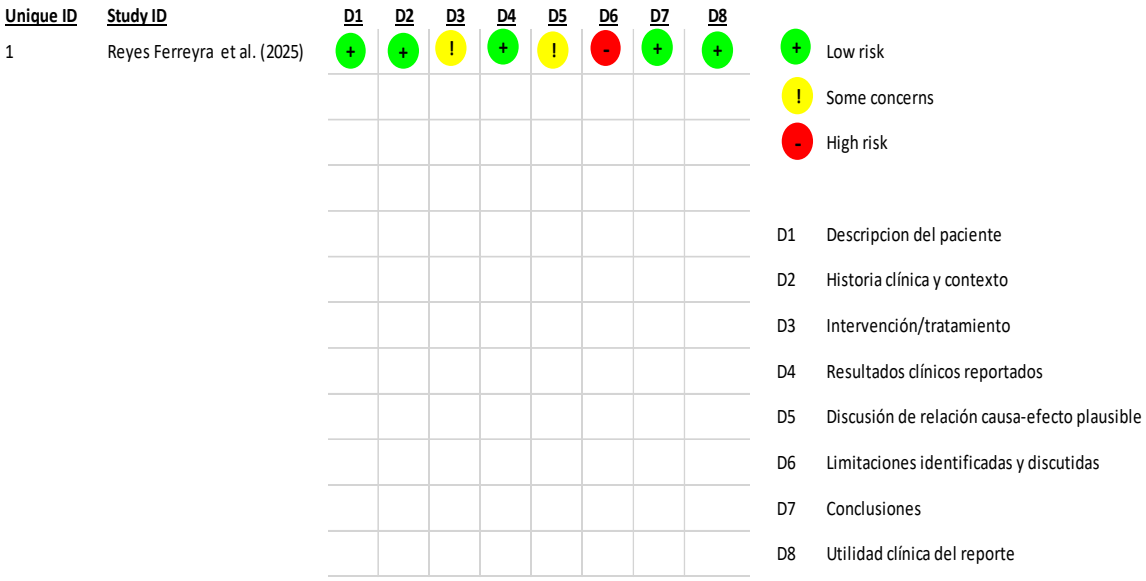


Figura 15 Evaluación de riesgo de sesgo de caso clínico.

Tabla 7 Resultados de la extracción de datos del *Peumus boldus.*

Categoría	Subcategoría	Dato extraído
Datos generales	Autor	Montaldo L et al.
	Año	2025
	País	Argentina (Universidad Nacional de Luján, CONICET-INEDES)
	Tipo de estudio	Experimental, in vitro
	Base de datos	(WoS, Scopus, PubMed)
	Revista	International Journal of Molecular Sciences
Aspectos metodológicos	Modelo experimental	Cultivo celular in vitro en línea 3T3-L1 (preadipocitos murinos diferenciados)
	Dosis	2 µg GAE/mL (Boldo)
	Forma de administración	Tratamiento directo en medio de cultivo (incubación 24 h)
	Diseño experimental	Ensayos controlados, triplicados, con grupo control y control de toxicidad (H_2O_2)
	Grupo control	Adipocitos diferenciados sin extracto (AD) y control de toxicidad con H_2O_2
	Duración del tratamiento	24 h (algunos ensayos hasta 48 y 72 h)
Variables biológicas y toxicológicas	Estrés oxidativo	ROS ↓ (46.5 ± 2.65 vs. 100 ± 17.2 en AD, $p < 0.05$); CAT ↓ (18.81 ± 1.93 vs. 100, $p < 0.01$)
	Toxicidad	No tóxico a 2 µg GAE/mL; extracto crudo sí mostró citotoxicidad
	Neutral lipids	↓ 25% respecto a control ($p < 0.05$)
	Triglicéridos	↓ ~40% (1.19 ± 0.05 mg Tg/µg DNA vs. 2.01 ± 0.07 en AD, $p \leq 0.0001$)
	Colesterol	↓ ~50% (0.47 ± 0.07 mg Chol/µg DNA vs. 1.03 ± 0.08 en AD, $p < 0.01$)
	Glicerol	No diferencias significativas (sin efecto lipolítico)
	TNF-α	No diferencias significativas (no efecto inflamatorio)
Conclusiones y limitaciones	Principales hallazgos	Extracto acuoso de *Peumus boldus* con efecto antioxidante y anti-adipogénico; reduce Tg, Chol y ROS sin toxicidad ni inflamación
	Limitaciones	Modelo exclusivamente in vitro; baja concentración de polifenoles/flavonoides; no se evaluaron vías moleculares (PPARγ, etc.)
	Recomendaciones	Extender estudios a modelos in vivo; analizar mecanismos moleculares; evaluar potencial en obesidad y síndrome metabólico

Categoría	Subcategoría	Dato extraído
Datos generales del estudio	Autor	Silva et al.
	Año	2024
	País	Brasil (Colégio Militar do Rio de Janeiro, Instituto Militar de Engenharia) y República Checa (University of Hradec Kralove)
	Tipo de estudio	In silico (modelado molecular, docking, dinámica molecular, MM-PBSA)
	Base de datos	(SciELO, WoS, Scopus)
	Revista	Química Nova
Aspectos metodológicos	Modelo experimental	Homología estructural del receptor FXR humano (PDB 6HL1), docking y dinámica molecular
	Dosis	No aplica (simulación computacional)
	Forma de administración	No aplica (interacción ligando-receptor simulada)
	Diseño experimental	Docking validado (RMSD 1.55 Å), dinámica molecular 200 ns, MM-PBSA para energías de unión
	Grupo control	Comparación con ligandos endógeno (chenodeoxycholic acid, CDA) y sintético (cilofexor, CFX)
	Duración del tratamiento	Simulación de 200 ns
Variables biológicas y toxicológicas	Marcadores hepáticos	No aplica directamente; se estudia interacción con FXR (receptor nuclear regulador de metabolismo biliar)
	Estrés oxidativo	No aplica (estudio computacional)
	Histopatología hepática	No aplica
	Parámetros hematológicos y renales	No aplica
	Toxicidad	No aplica (simulación in silico)
Conclusiones y limitaciones	Principales hallazgos	Boldina (BDN) se une de forma estable al FXR, con energía de unión -132.8 ± 9.6 kJ/mol, mejor que CDA (-101.6) y cercana a CFX (-165.1). Interacciones clave: Leu47, Thr48, Met50, Ala51, Tyr129, Trp229. Estabilidad superior en dinámica molecular (fluctuaciones <0.5 Å).
	Limitaciones	Estudio exclusivamente in silico; falta validación experimental en modelos biológicos. Diferencias en modo de unión respecto a agonistas conocidos.

	Recomendaciones	Confirmar resultados en estudios in vitro/in vivo; explorar potencial terapéutico de boldina en colestasis, PSC y NASH; investigar mecanismos moleculares adicionales.

Categoría	Subcategoría	Dato extraído
Datos generales del estudio	Autor	Bianchini et al.
	Año	2016
	País	Brasil (Universidade Federal do Pampa, Universidade Federal de Santa Maria)
	Tipo de estudio	Experimental, in vivo (modelo animal alternativo: *Drosophila melanogaster*)
	Base de datos	WoS, Scopus, PubMed
	Revista	Neurochemical Research
Aspectos metodológicos	Modelo experimental	*Drosophila melanogaster* macho (Harwich strain), expuestos a Mn y tratados con extracto acuoso de boldo o boldina
	Dosis	Mn: 3 mM; Boldo: 5 mg/mL; Boldina: 327.37 µg/Ml
	Forma de administración	Incorporación en el alimento de las moscas durante 9 días
	Diseño experimental	Grupos control, Mn solo, boldo solo, boldina solo, Mn+boldo, Mn+boldina; n=50 moscas por grupo, replicado en cuadruplicado
	Grupo control	Moscas alimentadas sin Mn ni extracto
	Duración del tratamiento	9 días
Variables biológicas y toxicológicas	Marcadores hepáticos	No aplica (modelo neurológico en moscas)
	Estrés oxidativo	TBARS ↑ con Mn; boldo normalizó completamente TBARS en cabeza y cuerpo; boldina solo parcialmente en cuerpo
	Histopatología hepática	No aplica
	Parámetros hematológicos y renales	No aplica
	Toxicidad	Mn ↑ mortalidad; boldo redujo mortalidad; boldina no protegió y ↑ mortalidad per se
	Locomoción	Mn ↓ rendimiento en geotaxis y open-field; boldo normalizó completamente; boldina solo parcialmente

	Dopamina	Mn ↓ niveles de dopamina en cabeza; boldo y boldina no revirtieron este efecto
Conclusiones y limitaciones	Principales hallazgos	El extracto acuoso de *Peumus boldus* protege contra toxicidad inducida por Mn en *D. melanogaster* (↓ mortalidad, ↑ locomoción, ↓ TBARS). Boldina aislada fue menos eficaz e incluso tóxica.
	Limitaciones	Modelo alternativo (mosca), sin validación en mamíferos; boldina usada a concentración mayor que la presente en el extracto; no se evaluó pérdida neuronal directamente.
	Recomendaciones	Confirmar resultados en modelos de mamíferos; explorar mecanismos moleculares (dopaminérgicos, antioxidantes); considerar sinergia de compuestos del extracto completo frente al uso aislado de boldina.

Categoría	Subcategoría	Dato extraído
Datos generals del estudio	Autor	Klimaczewski et al.
	Año	2018
	País	Brasil
	Tipo de estudio	Experimental, in vivo
	Base de datos	WoS
	Revista	Biomedicine & Pharmacotherapy
Aspectos metodológicos	Modelo experimental	*Drosophila melanogaster* (wild-type Oregon R)
	Dosis	5 mg/mL (*P. boldus*) en medio de cultivo
		1 mM y 3 mM (sulfato de cobre)
	Vía de administración	Oral (medio de alimentación)
	Duración	4 días consecutives
	Grupos / Repeticiones	6 grupos (n=30 moscas/grupo) / 3 experimentos independientes
	Condiciones	22–24°C, 60–70% humedad, ciclo 12h luz/oscuridad
Variables biológicas y toxicológicas	Supervivencia	Tasa de supervivencia diaria (% de moscas vivas)
	Comportamiento	Geotaxis negativo (capacidad de escalada, %)
	Enzimas antioxidantes	GST (glutatión S-transferasa)
	Enzimas neuronales	AChE (acetilcolinesterasa)

	Genes antioxidantes	Sod1, Cat, TrxR1, Nrf2 (expresión relativa por qRT-PCR)
	Genes transporte de cobre	Atp7A, Ctr1A (expresión relativa por qRT-PCR)
	Gen neuronal	Ace (acetilcolinesterasa isoforma B)
	Contenido de cobre	ICP-OES (ppb/mg tejido)
	Gen de referencia	Gpdh (glicerol-3-fosfato deshidrogenasa)
Conclusiones y Limitaciones	Principales Hallazgos	*P. boldus* protege contra toxicidad por Cu^{2+}, mejora supervivencia y locomoción
		Restaura GST y AChE, regula genes antioxidantes
		Modula Atp7A y Ctr1A sin alterar absorción del metal
	Limitaciones	Sin aleatorización explícita, sin cegamiento, sin protocolo pre-registrado
		Invertebrado, difícil extrapolación a humanos
		Tratamiento corto (4 días)
	Recomendaciones	P. boldus podría modular toxicidad por exceso de cobre; requiere estudios en mamíferos y ensayos clínicos

Categoría	Subcategoría	Dato extraído
Datos generales del estudio	Autor	Bernadete et al.
	Año	2016
	País	Brasil (Universidade Tiradentes, Universidade Federal de Campina Grande, Universidade Federal de Sergipe)
	Tipo de estudio	Experimental, in vivo (modelo animal: ratas Wistar sometidas a hepatectomía 70%)
	Base de datos	SciELO, WoS, Scopus, PubMed
	Revista	Acta Cirúrgica Brasileira
Aspectos metodológicos	Modelo experimental	Ratas Wistar macho, 8 semanas, hepatectomía parcial del 70%
	Dosis	100 mg/kg de extracto acuoso de *Peumus boldus*, administrado por vía oral (sondaje) durante 4 días antes de cirugía
	Forma de administración	Oral, por sondaje

	Diseño experimental	Dos grupos: AEPB100 (n=10) vs. Vehículo (n=10); controles con agua destilada
	Grupo control	Ratas tratadas con agua destilada
	Duración del tratamiento	4 días prequirúrgicos + evaluación a las 24 h post-hepatectomía
Variables biológicas y toxicológicas	Marcadores hepáticos	AST, ALT, ALP, GGT, bilirrubinas (total, directa, indirecta), albúmina → sin diferencias significativas entre grupos
	Estrés oxidativo	No evaluado directamente; se analizó histología y proliferación
	Histopatología hepática	Hidropía y necrosis similares entre grupos; esteatosis significativamente menor en AEPB100 ($p=0.02$**);** necrosis extensa en 20% de controles, no en tratados
	Parámetros hematológicos y renales	No aplica
	Toxicidad	No se observaron efectos adversos a la dosis utilizada
Conclusiones y limitaciones	Principales hallazgos	AEPB aumentó significativamente la proliferación hepatocitaria (Ki-67 positivo, $p<0.0001$) tras hepatectomía; redujo esteatosis y evitó necrosis extensa; función hepática se mantuvo estable
	Limitaciones	Evaluación solo a 24 h post-hepatectomía; sin seguimiento a largo plazo; mecanismo molecular no aclarado
	Recomendaciones	Estudios prolongados para confirmar efecto regenerativo; explorar mecanismos bioquímicos y moleculares; evaluar seguridad en diferentes dosis y condiciones clínicas

Categoría	Subcategoría	Dato extraído del artículo
Datos generales del estudio	Autor	Reyes-Ferreira et.al
	Año	2025
	País	México
	Tipo de estudio	Informe de caso clínico.
	Base de datos	Scopus
	Revista	Anales de hepatología
Aspectos metodológicos	Modelo experimental	Clínico (caso único).
	Dosis	Suplemento herbal con *Peumus boldus* durante 15 días (cantidad no especificada).

	Forma de administración	Oral (suplemento herbal ingerido).
	Diseño experimental	Caso clínico descriptivo, no aleatorizado ni controlado.
	Grupo control	No aplica (caso único).
	Duración del tratamiento	15 días de exposición al suplemento.
Variables biológicas y toxicológicas	Marcadores hepáticos	ALT 62 U/L → 64 U/L; ALP 184 U/L → 188 U/L; Bilirrubina total 22,1 mg/dl; directa 20,5 mg/dl; indirecta 1,6 mg/dl.
	Estrés oxidativo	No reportado.
	Histopatología hepática	Biopsia: esteatohepatitis no alcohólica con lesiones morfológicas moderadas inducidas por toxinas.
	Parámetros hematológicos y renales	Plaquetas 59.000/mm³; TP 27,5 seg; INR 2,54; deterioro renal (creatinina no especificada).
	Toxicidad	Ictericia generalizada, ascitis grado 2, encefalopatía, hipotensión refractaria, desenlace fatal.
Conclusiones y limitaciones	Principales hallazgos	Hepatotoxicidad grave inducida por *Peumus boldus*, con desenlace fatal.
	Limitaciones	No se discuten explícitamente; ausencia de criterios formales de causalidad (ej. RUCAM), falta de cuantificación de dosis.
	Recomendaciones	Concienciar sobre riesgos hepatotóxicos de productos herbales; necesidad de incluir *Peumus boldus* en bases de datos de hepatotoxicidad.

IV. DISCUSIONES

La presente revisión sistemática permitió sintetizar la evidencia latinoamericana más reciente sobre el perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus* en modelos biológicos, integrando seis estudios seleccionados mediante un proceso riguroso de cribado con alta concordancia entre revisores. Los hallazgos obtenidos revelaron una dualidad entre los efectos beneficiosos y los riesgos asociados al consumo de esta planta medicinal, lo cual constituyó el eje central de la interpretación crítica que se desarrolló a continuación. En relación con el primer objetivo, se identificó que la boldina constituyó el compuesto bioactivo más estudiado en el contexto latinoamericano durante el periodo analizado. El estudio de Silva et al. (2024) demostró mediante análisis in silico que la boldina presentó afinidad por el receptor FXR con una energía de unión de -132.8 ± 9.6 kJ/mol, valor superior al del ligando endógeno chenodeoxycholic acid (-101.6 kJ/mol), lo cual sugirió un posible mecanismo molecular potencial para la actividad hepatoprotectora a través de la regulación del metabolismo biliar. Este hallazgo fue consistente con investigaciones previas realizadas fuera de Latinoamérica, como el estudio de Cermanova et al. (2015), quienes demostraron que la boldina estimuló la producción de bilis en ratas mediante mecanismos osmóticos y dependientes del receptor FXR, lo cual reforzó la hipótesis de que este alcaloide actuaba como modulador del metabolismo biliar. Asimismo, Heidari et al. (2017) evaluaron el efecto hepatoprotector de la boldina en un modelo de colestasis y cirrosis inducidas por ligadura del conducto biliar en ratas, observando que el tratamiento con boldina redujo significativamente los niveles de enzimas hepáticas, la fibrosis y la inflamación, lo cual respaldó su potencial terapéutico en enfermedades hepatobiliares crónicas. De manera complementaria, estudios nacionales no incluidos en esta revisión por corresponder a tesis no indexadas, como los realizados por Franco Argomedo (2020, 2021) demostraron que el extracto acuoso de *Peumus boldus* ejerció efecto hepatoprotector en ratas con toxicidad inducida por paracetamol y tetracloruro de carbono, respectivamente, aunque con menor intensidad que la silimarina, lo cual sugirió que la eficacia del boldo podría depender de la sinergia entre sus múltiples componentes más que de la boldina aislada. Por su parte, Montaldo et al. (2025) identificaron polifenoles y flavonoides como compuestos responsables de la reducción de lípidos neutros, triglicéridos y colesterol en adipocitos 3T3-L1, complementando el perfil bioactivo de la planta con mecanismos antioxidantes adicionales. Esta diversidad de compuestos bioactivos evidenció que el efecto hepatoprotector de *Peumus boldus* no se limitó a un único metabolito, sino que resultó de la interacción sinérgica entre alcaloides, polifenoles y flavonoides, lo cual constituyó una fortaleza desde la perspectiva farmacognósica pero también una limitación en términos de estandarización.

Respecto al segundo objetivo, se describieron diversos modelos biológicos empleados en la evaluación de la actividad hepatoprotectora de *Peumus boldus*. Los estudios seleccionados mostraron una predominancia de modelos in vivo, con *Drosophila melanogaster* como el organismo modelo más utilizado, lo cual reflejó una tendencia creciente hacia el empleo de modelos alternativos en la investigación toxicológica latinoamericana. Los estudios de Bianchini et al. (2016) y Klimaczewski et al. (2018) emplearon *Drosophila melanogaster* para evaluar la neuroprotección y la protección contra la toxicidad por cobre, respectivamente, demostrando que el extracto acuoso de boldo atenuó los efectos adversos inducidos por metales pesados. Sin embargo, el modelo invertebrado presentó limitaciones inherentes en la extrapolación a mamíferos, dado que la fisiología de Drosophila difiere sustancialmente de la de los vertebrados. El estudio de Figueiredo et al. (2016) constituyó el único modelo experimental de daño hepático en mamíferos incluido en esta revisión, utilizando ratas Wistar sometidas a hepatectomía del 70%, donde se observó que el extracto acuoso de boldo aumentó significativamente la proliferación hepatocitaria ($p<0.0001$) y redujo la esteatosis, sin evidencia de toxicidad a la dosis de 100 mg/kg. Este diseño experimental resultó particularmente relevante porque simuló un escenario clínico de regeneración hepática postquirúrgica, aunque la evaluación limitada a 24 horas post-hepatectomía impidió determinar los efectos a largo plazo. Por otro lado, el estudio in vitro de Montaldo et al. (2025) empleó la línea celular 3T3-L1 de preadipocitos murinos, lo cual constituyó una limitación metodológica importante dado que estos adipocitos no representaban un modelo hepático directo, aunque los resultados sobre reducción de estrés oxidativo y acumulación lipídica aportaron información complementaria sobre los mecanismos metabólicos de la planta. La heterogeneidad de modelos observada constituyó una debilidad metodológica de la evidencia disponible, ya que la ausencia de estudios in vitro con líneas hepatocelulares humanas o animales, así como la escasez de modelos in vivo en mamíferos con daño hepático inducido químicamente, limitó la capacidad de extrapolación clínica de los resultados. Aunque estudios peruanos no incluidos en esta revisión, como los de Franco Argomedo (2020, 2021) y Cueva-Mestanza (2022), emplearon modelos de hepatotoxicidad inducida en ratas más cercanos a la fisiopatología humana, estos no fueron considerados en el análisis principal debido a que no cumplieron los criterios de elegibilidad establecidos.

En cuanto al tercer objetivo, los hallazgos relacionados con los efectos toxicológicos de Peumus boldus fueron analizados considerando la evidencia obtenida en los estudios incluidos en la presente revisión. Con el propósito de contextualizar e interpretar los resultados obtenidos, se incorporó evidencia científica complementaria proveniente de estudios internacionales, documentos regulatorios y antecedentes no incluidos en la presente revisión sistemática, los cuales fueron utilizados exclusivamente con fines comparativos y de discusión. En este contexto, los informes de

la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2017) y la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA, 2022) han señalado la necesidad de precaución en el uso de preparados derivados de Peumus boldus. Asimismo, la boldina aislada administrada a concentraciones elevadas incrementó significativamente la mortalidad en Drosophila melanogaster, lo cual sugirió que otros componentes presentes en el extracto completo podrían ejercer efectos moduladores sobre su toxicidad. Este hallazgo fue consistente con estudios complementarios realizados fuera de la presente revisión, como el de Zamorano Riquelme (2021) en Chile, quien observó efectos citotóxicos dependientes de la concentración en macrófagos humanos THP-1, mientras que concentraciones entre 50 y 150 µg/mL no alteraron la viabilidad celular, estableciendo un margen de seguridad biológica hasta 100 µg/mL. Asimismo, Cassaro et al. (2022) en Brasil evaluó la toxicidad reproductiva del extracto comercial de *Peumus boldus* en ratas Wistar durante la gestación, no encontrando alteraciones significativas en parámetros de fertilidad o desarrollo embriofetal, lo cual aportó evidencia favorable sobre la seguridad del extracto en condiciones controladas. Sin embargo, el caso clínico reportado por Reyes-Ferreira et al. (2025) constituyó una importante señal de alerta clínica, ya que sugirió una posible asociación entre el consumo de un suplemento herbal que contenía *Peumus boldus* y el desarrollo de hepatotoxicidad fulminante con desenlace fatal. Aunque un reporte de caso no permite establecer una relación causal definitiva, este hallazgo evidenció la necesidad de interpretar con cautela la aparente seguridad observada en modelos preclínicos. El estudio de Oliveira Sá et al. (2020) en Portugal reportó un caso similar de hepatotoxicidad inducida por boldo en un paciente con ictericia inexplicada tras consumo de infusiones de hojas de *Peumus boldus* durante un mes, lo cual reforzó la evidencia internacional sobre el riesgo hepatotóxico de esta planta en humanos. Además, el estudio de Bessone et al. (2022) en el marco de la red LATINDILI identificó que los suplementos herbales y dietéticos representaron el 8% de los casos de hepatotoxicidad medicamentosa en Latinoamérica, con una tendencia creciente en el tiempo (del 4% en 2011-2013 al 11% en 2017-2019), y que *Peumus boldus* figuró entre los agentes causales asociados a fallo hepático agudo y desenlaces fatales. Paranhos et al. (2021) en Brasil reportaron hepatotoxicidad por productos herbales en pacientes hospitalizados, contribuyendo al reconocimiento de este problema en el contexto clínico latinoamericano. Por su parte, Zamudio-Domínguez et al. (2025) documentaron un caso de intoxicación por boldo asociado a crisis convulsivas, ampliando el espectro de toxicidad sistémica de esta planta más allá del daño hepático. La revisión de Pires (2024) en Brasil destacó que el uso indiscriminado de boldo representaba un riesgo para la salud pública, pudiendo causar hepatotoxicidad, efectos abortivos e interacciones medicamentosas, especialmente cuando se confundían especies de boldo o se consumían sin orientación médica. Además, Souza (2023) realizó una revisión sistemática que documentó alteraciones en hepatocitos y en el peso hepático, además de

evidenciar potencial teratogénico y cambios en la actividad motora. En este sentido, el estudio de Leite et al. (2021) sobre interacciones entre hierbas y warfarina incluyó al boldo como una de las plantas que podían alterar la hemostasia y potenciar el riesgo hemorrágico, lo cual añadió una dimensión adicional de precaución en el uso de *Peumus boldus* en pacientes anticoagulados. El caso de Carbajal et al. (2014) sobre la interacción entre boldo y tacrolimus en un paciente trasplantado renal evidenció que la planta podía afectar los niveles de inmunosupresores, lo cual subrayó la necesidad de vigilancia farmacoterapéutica en poblaciones vulnerables.

Con respecto al cuarto objetivo, la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos reveló fortalezas y limitaciones diferenciadas según el diseño experimental empleado. Los estudios in vitro e in silico presentaron un riesgo de sesgo entre bajo y moderado, debido a la adecuada descripción de los protocolos experimentales, los algoritmos computacionales y los procedimientos de validación utilizados. Sin embargo, estas investigaciones presentaron limitaciones relacionadas con la ausencia de acceso público a los datos primarios, la falta de disponibilidad de scripts computacionales y la imposibilidad de validar experimentalmente algunas predicciones obtenidas mediante modelos in silico.

Los estudios in vivo desarrollados en *Drosophila melanogaster* presentaron un riesgo de sesgo moderado a alto, principalmente por la ausencia de procedimientos de aleatorización y cegamiento, aunque mostraron homogeneidad en los grupos experimentales y un reporte completo de los desenlaces evaluados. Por su parte, el estudio realizado en ratas Wistar por Figueiredo et al. (2016) evidenció un riesgo de sesgo bajo a moderado, debido a la implementación de procedimientos de asignación aleatoria y al cegamiento de los evaluadores durante el análisis histopatológico. No obstante, persistieron limitaciones metodológicas relacionadas con el control parcial de factores ambientales y la ausencia de cegamiento del personal encargado de la intervención.

El reporte de caso clínico de Reyes-Ferreira et al. (2025) presentó un riesgo de sesgo moderado a alto, debido a la falta de aplicación de herramientas estandarizadas de evaluación de causalidad, como la escala RUCAM, y a la limitada discusión de posibles factores de confusión. A pesar de estas limitaciones, este estudio aportó información clínica relevante al documentar un evento adverso grave potencialmente asociado al consumo de un suplemento herbal que contenía *Peumus boldus.*

En conjunto, la calidad metodológica de los estudios incluidos fue heterogénea, observándose una mayor robustez en los diseños experimentales controlados y mayores limitaciones en los estudios exploratorios y observacionales. Esta heterogeneidad metodológica, junto con la diversidad de modelos biológicos, intervenciones y desenlaces evaluados, impidió la realización de un metaanálisis cuantitativo y justificó la aplicación de una síntesis narrativa de acuerdo con las recomendaciones de la guía SWiM (44).

Las fortalezas metodológicas de esta revisión sistemática incluyeron la aplicación rigurosa de los lineamientos PRISMA 2020, el empleo de múltiples bases de datos de prestigio internacional (PubMed, Scopus, Web of Science y SciELO), la evaluación de la calidad metodológica mediante herramientas estandarizadas adaptadas a cada tipo de estudio (SYRCLE, JBI, ARRIVE), y el cálculo del índice Kappa de Cohen que demostró una concordancia casi perfecta entre revisores ($\kappa = 0.918$). Asimismo, la delimitación geográfica a estudios latinoamericanos permitió caracterizar el contexto regional de uso de *Peumus boldus*, donde la planta constituía un recurso terapéutico tradicional arraigado en la medicina popular. No obstante, la revisión presentó debilidades metodológicas como, la restricción geográfica (Latinoamérica) excluyendo estudios relevantes de otras regiones que podrían haber aportado información complementaria sobre mecanismos de toxicidad e interacciones farmacológicas. En segundo lugar, la heterogeneidad de diseños, modelos biológicos, formas de extracción, dosis y parámetros de evaluación impidió la realización de un metaanálisis cuantitativo, requiriendo una síntesis narrativa que, aunque metodológicamente válida, presentó menor poder estadístico.

En conclusión, la evidencia latinoamericana respalda parcialmente el efecto hepatoprotector de *Peumus boldus* atribuido principalmente a la boldina y otros compuestos antioxidantes. El extracto acuoso mostró un perfil de seguridad favorable, mientras que la boldina aislada presentó toxicidad a altas dosis, sugiriendo un efecto modulador de la matriz vegetal. Sin embargo, el caso clínico de hepatotoxicidad fatal en México y los reportes de la red LATINDILI evidenciaron que el consumo de suplementos con *Peumus boldus* en humanos podía inducir daño hepático grave, posiblemente por mecanismos idiosincrásicos o de hipersensibilidad no predecibles en modelos animales. La calidad metodológica de los estudios fue heterogénea, con mayor robustez en los diseños experimentales controlados y limitaciones significativas en la extrapolación clínica. Futuras investigaciones deberían priorizar ensayos clínicos controlados en poblaciones latinoamericanas, estudios con líneas hepatocelulares, evaluaciones de interacciones farmacológicas y el desarrollo de biomarcadores de toxicidad específicos para *Peumus boldus*.

V. CONCLUSIONES

1. Se identificaron los compuestos bioactivos de *Peumus boldus* asociados a su potencial efecto hepatoprotector en los estudios latinoamericanos publicados entre 2015 y 2025, destacando la boldina como el alcaloide mayoritario y más estudiado, además de polifenoles, flavonoides y aceites esenciales, los cuales ejercieron efectos antioxidantes, antiinflamatorios y coleréticos mediante la modulación de vías moleculares como el receptor FXR.
2. Se describieron los modelos biológicos empleados para evaluar la actividad hepatoprotectora de *Peumus boldus*, observándose una predominancia de estudios in vivo (60%), principalmente el género invertebrado *Drosophila melanogaster* (40%), seguidos de un modelo en ratas Wistar con hepatectomía parcial (20%), un estudio in vitro en línea celular 3T3-L1 (20%) y un estudio in silico de docking molecular (20%), lo cual evidenció la escasez de modelos de daño hepático inducido en mamíferos.
3. El extracto acuoso de *Peumus boldus* mostró un perfil de seguridad favorable en modelos preclínicos, sin toxicidad significativa. En contraste, la boldina aislada evidenció efectos adversos, incluyendo citotoxicidad y mortalidad en modelos experimentales. Esta diferencia sugiere una dualidad entre la seguridad del extracto completo y el riesgo de sus componentes aislados. Además, un caso clínico fatal evidenció que su consumo en humanos puede causar hepatotoxicidad grave por mecanismos no predecibles.
4. La calidad metodológica de los estudios fue heterogénea, con bajo a moderado riesgo de sesgo en diseños experimentales controlados y mayor riesgo en modelos invertebrados y reportes clínicos. La ausencia de aleatorización, cegamiento y criterios formales de causalidad limitó algunos estudios. No obstante, la alta concordancia entre revisores y el uso de herramientas estandarizadas fortalecieron la revisión. Persisten limitaciones como el bajo número de estudios, la heterogeneidad y la falta de ensayos clínicos.
5. La evidencia latinoamericana respalda parcialmente el efecto hepatoprotector de *Peumus boldus*, mediado por la boldina a través del receptor FXR y por sus propiedades antioxidantes. Sin embargo, la seguridad observada en modelos preclínicos contrasta con casos de hepatotoxicidad grave en humanos. Esto evidencia una brecha en la extrapolación de resultados experimentales. Se destaca la necesidad de ensayos clínicos, biomarcadores específicos y regulación para un uso seguro.

VI. RECOMENDACIONES

- Establecer límites máximos de boldina y ascaridol en los productos comerciales derivados de *Peumus boldus*, priorizando la regulación de suplementos nutricionales y fitofármacos que circulan sin estandarización en el mercado latinoamericano.
- Incluir *Peumus boldus* en las bases de datos de farmacovigilancia y hepatotoxicidad, diferenciando claramente entre infusiones tradicionales de baja concentración y suplementos concentrados o extractos estandarizados de alto riesgo.
- Implementar estudios de toxicidad subcrónica y crónica que caractericen el perfil de seguridad del boldo en uso prolongado, dado su consumo tradicional extendido en poblaciones latinoamericanas.
- Evaluar sistemáticamente las interacciones farmacológicas potenciales de *Peumus boldus* con medicamentos de uso común (anticoagulantes, hipolipemiantes, antidiabéticos), dado su consumo concurrente en la práctica clínica regional.
- Incorporar herramientas de evaluación causal formal (por ejemplo, la escala RUCAM) en los reportes de casos clínicos de hepatotoxicidad asociada a productos herbales, a fin de fortalecer la validez de la evidencia de seguridad.
- Desarrollar programas de monitoreo post-comercialización que permitan detectar eventos adversos hepáticos asociados al consumo de boldo, integrando los reportes en sistemas nacionales de farmacovigilancia.
- Educar a los profesionales de la salud y a la población consumidora sobre las diferencias de seguridad entre el extracto acuoso completo y la boldina aislada o los suplementos concentrados, enfatizando el riesgo de hepatotoxicidad en uso prolongado o en combinación con otros hepatotóxicos.
- Formular la realización de ensayos clínicos controlados y aleatorizados como una etapa futura y condicionada, destinada a traducir los hallazgos preclínicos a evidencia aplicable en la práctica médica. Estos estudios deberían plantearse únicamente una vez que existan extractos estandarizados, con caracterización fitoquímica completa y estudios preclínicos de seguridad más robustos, priorizando poblaciones con enfermedad hepática no avanzada y bajo protocolos éticos estrictos.
- Promover la investigación colaborativa entre instituciones latinoamericanas para generar evidencia regional robusta que sustente guías terapéuticas específicas sobre el uso racional y seguro de plantas medicinales con potencial hepatotóxico, como *Peumus boldus*.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [citado el 16 de mayo de 2026]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672
2. Díaz LA, Villota-Rivas M, Barrera F, Lazarus JV, Arrese M. The burden of liver disease in Latin America. Ann Hepatol. 2024;29:101175. doi:10.1016/j.aohep.2023.101175.
3. International Agency for Research on Cancer. Cancer today: liver cancer fact sheet, Peru, GLOBOCAN 2022 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022 [citado el 16 de mayo de 2026]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int
4. World Health Organization. WHO Global Traditional Medicine Centre [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [citado el 16 de mayo de 2026]. Disponible en: https://www.who.int/initiatives/who-global-traditional-medicine-centre
5. Royal Botanic Gardens, Kew. Plants of the World Online: Peumus boldus Molina [Internet]. Richmond: Royal Botanic Gardens, Kew; 2024 [citado el 16 de mayo de 2026]. Disponible en: https://powo.science.kew.org
6. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Peumus boldus* Molina, folium [Internet]. London: EMA; 2018 [citado el 16 de mayo de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/boldi-folium
7. Torres-Vega J, Gómez-Alonso S, Pérez-Navarro J, et al. Green extraction of alkaloids and polyphenols from Peumus boldus leaves with natural deep eutectic solvents and profiling by HPLC-PDA-IT-MS/MS and HPLC-QTOF-MS/MS. Plants (Basel). 2020;9(2):242. doi:10.3390/plants9020242.
8. Fuentes-Barros G, Echeverría J, Mattar C, Liberona L, Giordano A, Suárez-Rozas C, et al. Phytochemical variation of wild and farmed populations of boldo (Peumus boldus Molina). J Appl Res Med Aromat Plants. 2023;35(100502):100502. http://dx.doi.org/10.1016/j.jarmap.2023.100502
9. Ezhilarasan D, Harini KS, Karthick M, Lavanya P. Boldine protects against carbon tetrachloride-induced chronic liver injury by regulating NF-κB signaling pathway. J Biochem Mol Toxicol. 2024;38(4): e23691. doi:10.1002/jbt.23691.
10. Sáez JC, Burrell JC, Cahill CM, Cullen DK, Devi LA, Gilbert RJ, et al. Pharmacology of boldine: summary of the field and update on recent advances. Front Pharmacol. 2024;15:1427147. doi:10.3389/fphar.2024.1427147.

11. Fuentes-Barros G, Castro-Saavedra S, Liberona L, Acevedo-Fuentes W, Tirapegui C, Mattar C, et al. Variation of the alkaloid content of Peumus boldus (boldo). Fitoterapia. 2018;127:179–85. http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2018.02.020
12. Woo SM, Davis WD, Aggarwal S, Clinton JW, Kiparizoska S, Lewis JH. Herbal and dietary supplement induced liver injury: highlights from the recent literature. World J Hepatol. 2021;13(9):1019-1041. doi:10.4254/wjh.v13.i9.1019.
13. Shuker E, Farhood M, Al-Qudaihi G, Fouad D. Potential effects of boldine on oxidative stress, apoptosis, and inflammatory changes induced by methylprednisolone hepatotoxicity in male Wistar rats. *Dose Response*. 2022;20(1):15593258221082877. http://dx.doi.org/10.1177/15593258221082877
14. Cassaro LF, Junior MJAM, Júnior RM, Priolli DG, Rocha T, Moura PR. Avaliação da toxicidade da planta medicinal Peumus Boldus durante o período gestacional de ratas Wistar/ Evaluación de la toxicidad de la planta medicinal Peumus Boldus durante el período gestacional en ratas Wistar. Braz. J. Desarrollar. [Internet]. 18 de junio de 2021 [consultado el 6 de octubre de 2025];7(6):60325-39. Disponible en: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/31519
15. Zamorano Riquelme D. Efecto de la concentración de boldina sobre la viabilidad y citotoxicidad en macrófagos humanos [tesis de pregrado en Internet]. Santiago de Chile: Universidad de Chile; 2021 [citado el 6 de octubre de 2025]. Disponible en: https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/188195
16. Pires GC. Revisão dos efeitos terapêuticos e adversos da utilização das diferentes espécies de boldo [Internet]. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto; 2024 [citado el 6 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.monografias.ufop.br/handle/35400000/7285
17. Leite PM, Martins MAP, Carvalho MG, Castilho RO. Mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy: an updated review. *Biomed Pharmacother*. 2021;143:112103. http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112103
18. Bessone F, García-Cortés M, Medina-Caliz I, Hernández N, Paraná R, Mendizábal M, et al. Herbal and dietary supplements-induced liver injury in Latin America: experience from the LATINDILI Network. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):e548-e563. http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.011
19. Paranhos BM, Nunes V, Santos G, Paraná R, Schinoni MI. P-95 hepatoxicity for drugs and herbal products in inpatients from a university hospital, Brazil. *Ann Hepatol*. 2021;24:100457. http://dx.doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100457

20. Franco Argomedo JL. Efecto hepatoprotector de *Peumus boldus* frente a silimarina en toxicidad hepática inducida por tetracloruro de carbono en *Rattus norvegicus* var. *albinus* [tesis de pregrado en Internet]. Chimbote, Perú: Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote; 2021 [citado el 6 de octubre de 2025]. Disponible en: https://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13032/27926/EXTRACTO_BOLDO_FRANCO_ARGOMEDO_JOSE.pdf?sequence=1&isAllowed=y
21. Franco Argomedo JL. Efecto del extracto acuoso de hojas de *Peumus boldus* en la toxicidad hepática inducida por paracetamol en *Rattus norvegicus* var. *albinus* [tesis de pregrado en Internet]. Chimbote, Perú: Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote; 2020 [citado el 6 de octubre de 2025]. Disponible en: https://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13032/26503/EXTRACTO_BOLDO_FRANCO_ARGOMEDO_JOSE.pdf?sequence=1&isAllowed=y
22. Cueva-Mestanza RE. Efecto hepatoprotector de la mezcla PROTHEPA® en Rattus norvegicus Sprague Dawley con intoxicación hepática inducida por paracetamol [Tesis de pregrado]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo; 2022.
23. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3. Wiley-Blackwell; 2023.
24. Useful Tropical Plants Database. Peumus boldus - Boldu [Internet]. 2026 [citado el 16 de mayo de 2026]. Disponible en: https://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Peumus+boldus
25. Botanical-online. Boldo plant (Peumus boldus) [Internet]. 2024 [citado el 16 de mayo de 2026]. Disponible en: https://www.botanical-online.com/en/medicinal-plants/boldo-peumus-boldus-plant
26. GBIF Secretariat. Peumus boldus Molina [Internet]. Copenhagen: Global Biodiversity Information Facility; [citado el 16 de mayo de 2026]. Disponible en: https://gbif.org/occurrence/6171068648
27. Speisky H, Cassels BK. Boldo and boldine: an emerging case of natural drug development. Pharmacol Res. 1994 Jan-Feb;29(1):1-12. doi: 10.1016/1043-6618(94)80093-6.
28. Rain-Tree Tropical Plant Database. Boldo (Peumus boldus) [Internet]. [citado el 16 de mayo de 2026]. Disponible en: https://www.rain-tree.com/boldo.htm
29. Boldo Uses, Benefits & Dosage [Internet]. 2026 [citado el 16 de mayo de 2026]. Disponible en: https://www.drugs.com/npp/boldo.html
30. European Medicines Agency (EMA). Assessment report on Peumus boldus Molina, folium [Internet]. London: EMA; 2016 [citado el 16 de mayo de 2026]. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-peumus-boldus-molina-folium_en.pdf

31. Abouelela MB, Naimy RA, Elshafey OA, Mahmoud MM, Elgez MM, Ahmed MM, et al. Boldo phytochemical and pharmacological activities: updated mini-review. *Egyptian Russian University Research Journal*. 2023;2(2):308-319. https://doi.org/10.21608/erurj.2023.203801.1018
32. Cassels BK, Fuentes-Barros G, Castro-Saavedra S. Boldo, its secondary metabolites and their derivatives. *Curr Tradit Med*. 2019;5(1):31-65. doi:10.2174/2215083804666181113112928.
33. Gómez-Serranillos Cuadrado MP. Especies vegetales para las alteraciones hepatobiliares. *Panorama Actual Med*. 2024;48(476):1029-1036. Disponible en: https://www.farmaceuticos.com/pam/temas/plantas-medicinales/especies-vegetales-para-las-alteraciones-hepatobiliares/
34. Cermanova J, Kadova Z, Zagorova M, Hroch M, Tomsik P, Nachtigal P, et al. Boldine enhances bile production in rats via osmotic and Farnesoid X receptor dependent mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;285(1):12-22. doi:10.1016/j.taap.2015.03.004.
35. Almeida ER, Melo AM, Xavier H. Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and boldine in rats. *Phytother Res*. 2000;14(2):99-102. https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1573(200003)14:2<99::aid-ptr600>3.0.co;2-4
36. Tavares DC, Takahashi CS. Evaluation of the genotoxic potential of the alkaloid boldine in mammalian cell systems in vitro and in vivo. *Mutat Res*. 1994;321(3):139-145. https://doi.org/10.1016/0165-1218(94)90038-8
37. Mejía-Dolores JW, Mendoza-Quispe DE, Moreno-Rumay EL, Gonzales-Medina CA, Remuzgo-Artezano F, Morales-Ipanaqué LA, et al. Efecto neurotóxico del extracto acuoso de boldo (*Peumus boldus*) en un modelo animal. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(1):62-68. Disponible en: https://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342014000100009&script=sci_arttext
38. Oliveira Sá A, Pimentel T, Oliveira N. Boldo-Induced Hepatotoxicity: A Case of Unexplained Jaundice. Eur J Case Rep Intern Med. 2020;7(12):002116. doi: 10.12890/2020_002116
39. Zamudio-Domínguez O, González-Martínez KI, Guerra-Cerrillo KJ, Guillén-Ramírez G. Intoxicación por boldo: ¿causa común de crisis convulsivas? Rev Educ Investig Emer. 2025 Mar;7(Supl 1):27-9. doi: 10.24875/REIE.24000052
40. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio MP. *Metodología de la investigación*. 6.ª ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2014. Disponible en: https://www.esup.edu.pe/wp-

content/uploads/2020/12/2.%20Hernandez,%20Fernandez%20y%20Baptista-metodolog%C3%ADa%20Investigacion%20Cientifica%206ta%20ed.pdf

41. Bernal CA. Metodología de la investigación. 5.ª ed. México: Pearson; 2022.
42. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71
43. Pineda-Álvarez M, Zapata-Ospina JP. Abordaje práctico de la heterogeneidad en la lectura crítica de revisiones sistemáticas y metanálisis. Univ Med. 2022;63(1):1-10. Disponible en: https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/34298/26676
44. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, Hartmann-Boyce J, Ryan R, Shepperd S, Thomas J, Welch V, Thomson H. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ*. 2020;368:l6890. https://doi.org/10.1136/bmj.l6890
45. Joanna Briggs Institute. *Checklist for Case Reports: Critical Appraisal Tools for use in JBI Systematic Reviews*. Adelaide: JBI; 2024. Disponible en: https://jbi.global/critical-appraisal-tools
46. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Med Res Methodol. 2014;14:43. doi: 10.1186/1471-2288-14-43.
47. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. PLoS Biol. 2020;18(7):e3000410. doi: 10.1371/journal.pbio.3000410.
48. Tran L, Tam DNH, Elshafay A, Hirayama K, Huy NT. Quality assessment tools used in systematic reviews of in vitro studies: a systematic review. BMC Med Res Methodol. 2021;21:101. doi:10.1186/s12874-021-01295-w.
49. Montaldo L, Bendezu Meza L, De Marzi M, Guerra LN. *Peumus boldus* extract inhibits lipid accumulation in 3T3-L1 adipocytes. Int J Mol Sci. 2025;26(9):4326. doi:10.3390/ijms26094326. Disponible en: https://www.mdpi.com/1422-0067/26/9/4326
50. Silva RSF, Faria MVH, de Almeida JFSD, França TCC. Investigating cholagogue and choleretic activity of *Peumus boldus*. *Quim Nova*. 2025;48(3):e-20250091. Disponible en: https://www.scielo.br/j/qn/a/7wgW9F3p7zV8M7hWc63pcPD/?lang=en
51. Bianchini MC, Gularte COA, Escoto DF, Pereira G, Gayer MC, Roehrs R, Soares FA, Puntel RL. *Peumus boldus* (boldo) aqueous extract presents better protective effect than boldine against

manganese-induced toxicity in *Drosophila melanogaster*. Neurochem Res. 2016;41(10):2699-2707. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-016-1984-z#rightslink

52. Klimaczewski CV, Ecker A, Piccoli B, Aschner M, Barbosa NV, Rocha JBT. *Peumus boldus* attenuates copper-induced toxicity in *Drosophila melanogaster*. Biomed Pharmacother. 2018;97:1-8. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332217322916
53. Figueiredo MBGA, Santana VR, Nardelli MJ, Nogueira MS, Azevedo DX, Santana DP, Figueiredo AGA, Duarte IX, Albuquerque Junior RLC, Lima SO. The effect of the aqueous extract *Peumus boldus* on the proliferation of hepatocytes and liver function in rats submitted to expanded hepatectomy. Acta Cir Bras. 2016;31(9):608-12. Disponible en: https://www.scielo.br/j/acb/a/RBswS5yRxQVC7SsFhwWX77G/?lang=en
54. Reyes-Ferreira E, González-Chávez HE, Arrazola-Mendoza KS, La Peña-Camacho FD, Vargas-Torrescano LH, Castrejón-Mora JL. Liver injury induced by Peumus boldus with fatal outcome: case report. Ann Hepatol. 2025;30:101878. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268125001024
55. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Boldo, extrato fluido (folha), *Peumus boldus* Molina: monografia farmacopeica PM111-00 [Internet]. Brasília (DF): ANVISA; 2022 [citado el 17 de mayo del 2026]. Disponible en: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/search?origem=form&SearchableText=peumus%20boldus
56. Souza GAB, Oliveira VM, Soares LS, Baldoni NR, Chequer FMD, Couto RO. Safety of Boldo phytomedicines following systemic administration: a systematic review of pre-clinical studies. Rev Bras Plantas Med. 2023;25(1):29-44. doi:10.70151/6fjb5d87.

VIII. ANEXOS

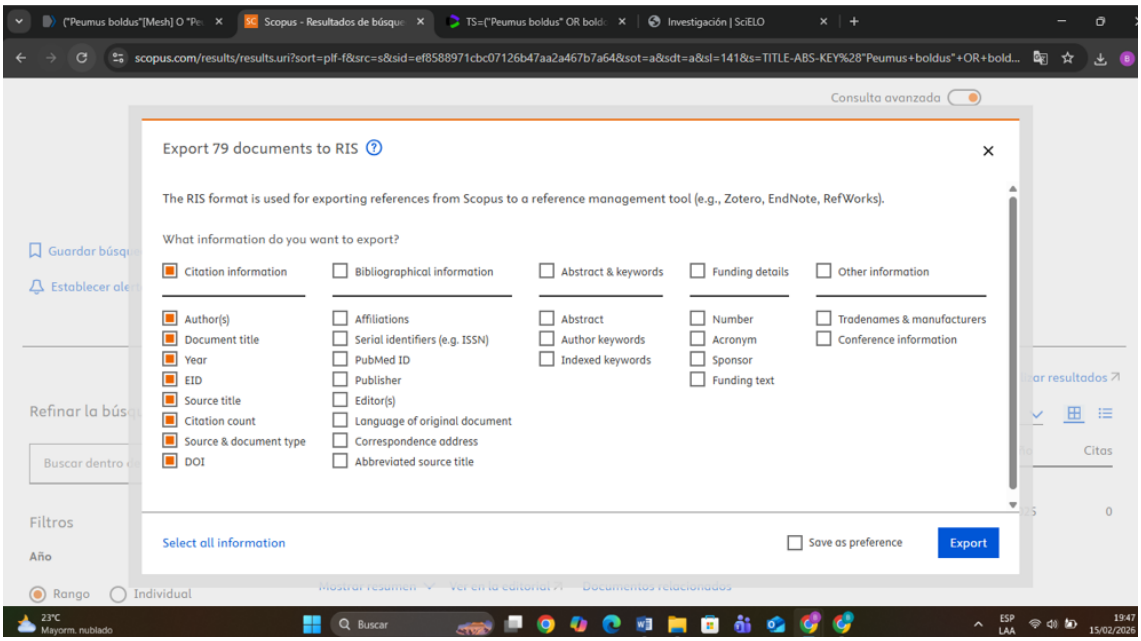
Anexo 01 Matriz de consistencia

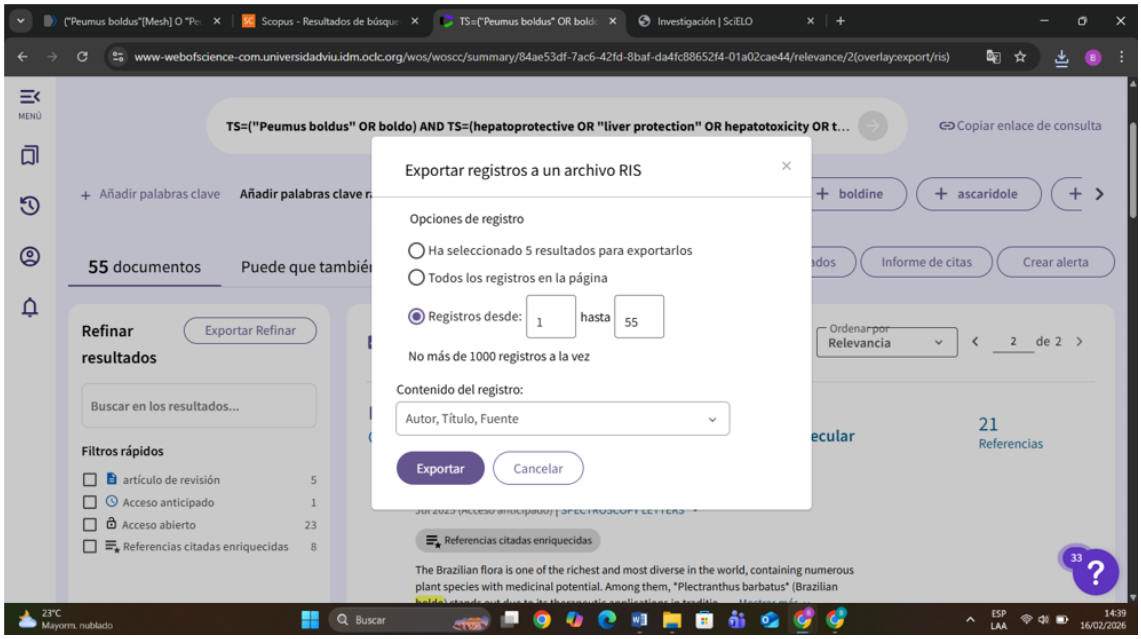
Problema	Objetivo	Categorías de análisis	Metodología
General: ¿Cuál es el perfil hepatoprotector y toxicológico del *Peumus boldus*, en comparación con controles experimentales o ausencia de tratamiento, en modelos biológicos reportados en estudios publicados en Latinoamérica entre 2015 - 2025? **Específicos:** 1. ¿Qué compuestos bioactivos de *Peumus boldus* se asocian con su efecto hepatoprotector de acuerdo con los estudios realizados en Latinoamérica entre 2015 - 2025? 2. ¿Qué modelos biológicos se han utilizado para evaluar la actividad hepatoprotectora	**General:** • • Evaluar el perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus* en comparación con controles experimentales o ausencia de tratamiento, en modelos biológicos a partir de los estudios publicados en Latinoamérica entre los años 2015 - 2025, mediante una revisión sistemática de la literatura científica. **Específicos:** 1. Identificar los compuestos bioactivos de *Peumus boldus* asociados a su efecto hepatoprotector de acuerdo con los estudios latinoamericanos publicados entre 2015 - 2025.	▪ **Exposición / Intervención:** *Peumus boldus* Extractos (acuoso, etanólico, metanólico) y compuestos aislados (boldina, isocoridina, ascaridole) **Modelo biológico** In vivo (roedores, insectos), in vitro (líneas celulares), in sílico, clínicos en humanos. **Desenlaces hepatoprotectores** Reducción de ALT, AST, ALP, bilirrubina; mejora histológica; aumento de actividad antioxidante; modulación de estrés oxidativo e inflamación. **Desenlaces toxicológicos** Evidencia de hepatotoxicidad, neurotoxicidad, teratogenicidad; alteraciones bioquímicas y tisulares; dosis tóxicas; compuestos implicados (ej. ascaridole) **Calidad metodológica** Evaluación de riesgo de sesgo; validez interna; transparencia en dosis y vías de administración; reproducibilidad	**Tipo:** documental **Nivel:** descriptivo y analítico **Diseño:** Revisión sistemática de la literatura científica, es no experimental. **Población:** investigaciones científicas relacionadas con el perfil hepatoprotector y/o toxicológico de *Peumus boldus*, desarrolladas en el contexto latinoamericano y publicadas entre los años 2015 y 2025. **Muestra:** 6 artículos seleccionados mediante criterios de inclusión/exclusión en Scopus, PubMed, Web of Science y SciELO. **Instrumentos:** Matriz de extracción de datos, checklist JBI (caso clínico único), SYRCLE's Risk of Bias tool (in vivo vertebrados) y adaptaciones SYRCLE, JB (in vivo invertebrado,

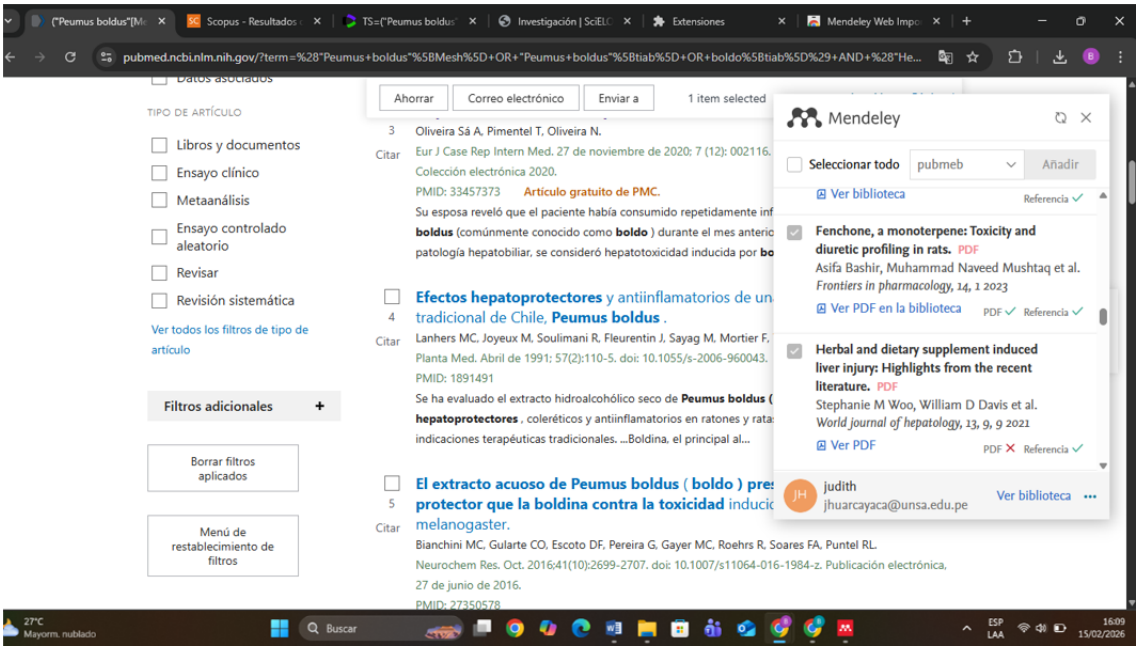
de *Peumus boldus* de acuerdo con los estudios publicados en Latinoamérica entre 2015 - 2025? 3. ¿Cuáles son los efectos toxicológicos reportados en los estudios latinoamericanos relacionados con el consumo o administración de *Peumus boldus*? 4. ¿Cuál es la calidad metodológica de los estudios disponibles sobre el perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus* publicados en Latinoamérica entre 2015 – 2025?	2. Describir los modelos biológicos empleados para evaluar la actividad hepatoprotectora de *Peumus boldus* de acuerdo con los estudios publicados en Latinoamérica entre 2015 - 2025. 3. Analizar los efectos toxicológicos reportados en la literatura científica latinoamericana relacionados con el consumo o administración de *Peumus boldus.* 4. Evaluar la calidad metodológica de los estudios disponibles sobre el perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus* publicados en Latinoamérica entre 2015 – 2025.	▪ **Desenlace:** Perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus* Administración de extractos o compuestos en distintas concentraciones y formas de preparación. **Comparador** Placebo, ausencia de tratamiento, fármacos estándar **Desenlaces hepatoprotectores** Disminución de daño histológico; reducción de enzimas séricas; aumento de actividad antioxidante; mecanismos moleculares (apoptosis, inflamación, estrés oxidativo) **Desenlaces toxicológicos** Signos clínicos de toxicidad; alteraciones bioquímicas; dosis letales/subletales; efectos adversos hepáticos y neurológicos. **Calidad metodológica** Aplicación de PRISMA 2020 y checklist JBI; claridad en criterios de inclusión/exclusión; consistencia en medición de desenlaces; control de sesgos	in vitro, in silico) para riesgo de sesgo. **Procedimiento:** Búsqueda sistemática, cribado, extracción de datos, análisis bibliométrico y síntesis narrativa sin meta-analisis. **Aspectos éticos:** Transparencia, reproducibilidad y respeto a la integridad científica.

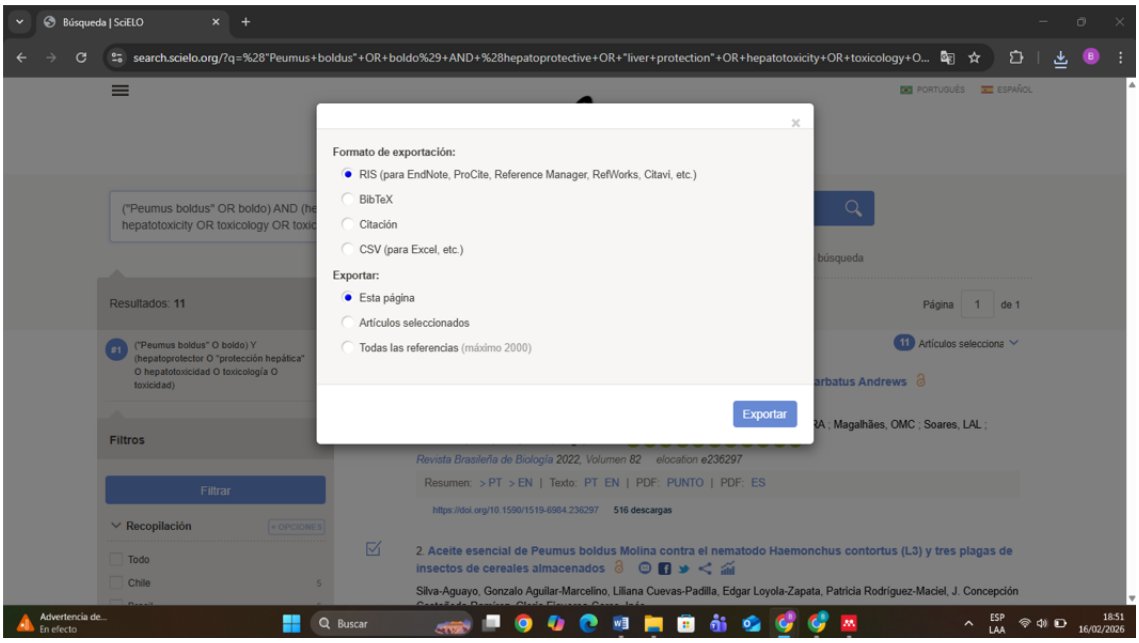
Anexo 02

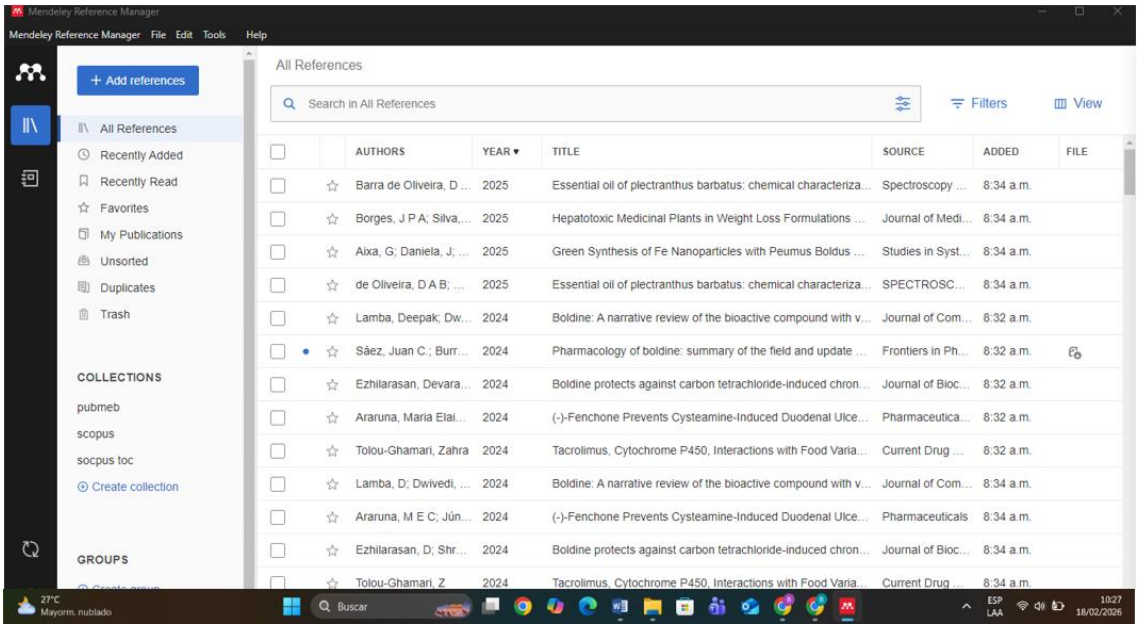
Importación de citas bibliográficas a Mendeley desde bases de datos (Scopus, Web of Science, PubMed y SciELO)





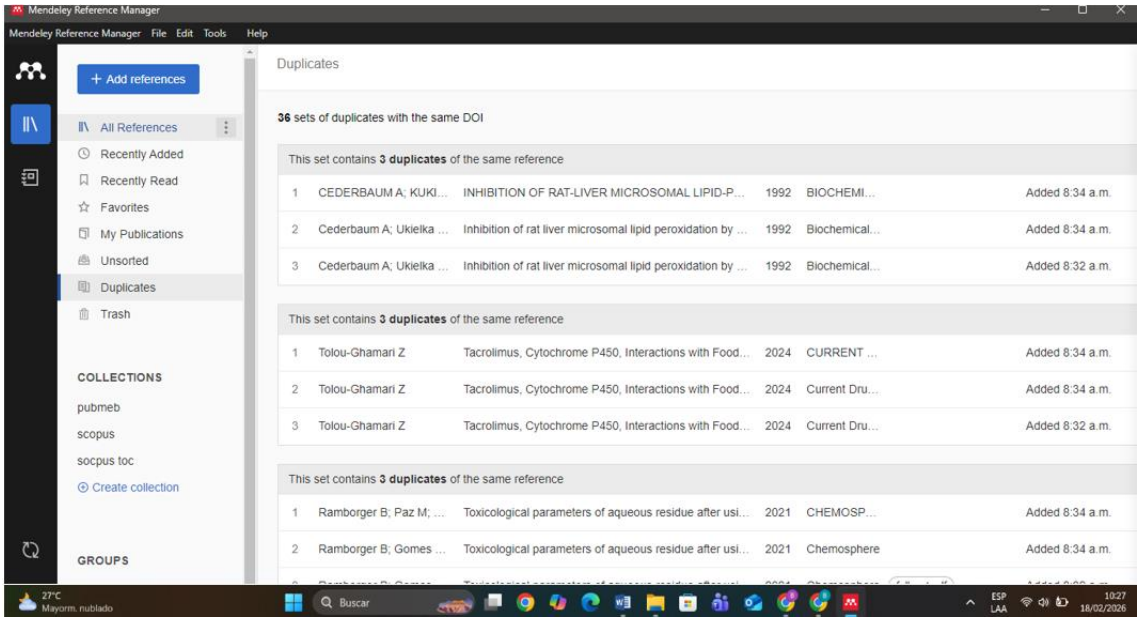

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28"Peumus+boldus"%5BMesh%5D+OR+"Peumus+boldus"%5Btiab%5D+OR+boldo%5Btiab%5D%29+AND+%28"He...
TIPO DE ARTÍCULO
Libros y documentos
Ensayo clínico
Metaanálisis
Ensayo controlado aleatorio
Revisar
Revisión sistemática
Ver todos los filtros de tipo de artículo
Filtros adicionales
Borrar filtros aplicados
Menú de restablecimiento de filtros
Ahorrar
Correo electrónico
Enviar a
1 item selected
Mendeley
Seleccionar todo
pubmeb
Añadir
Ver biblioteca
Fenchone, a monoterpene: Toxicity and diuretic profiling in rats. PDF
Asifa Bashir, Muhammad Naveed Mushtaq et al.
Frontiers in pharmacology, 14, 1 2023
Ver PDF en la biblioteca
Herbal and dietary supplement induced liver injury: Highlights from the recent literature. PDF
Stephanie M Woo, William D Davis et al.
World journal of hepatology, 13, 9, 9 2021
Ver PDF
judith
jhuarcayaca@unsa.edu.pe
Ver biblioteca
Efectos hepatoprotectores y antiinflamatorios de un
tradicional de Chile, Peumus boldus .
Lanhers MC, Joyeux M, Soulimani R, Fleurentin J, Sayag M, Mortier F,
Planta Med. Abril de 1991; 57(2):110-5. doi: 10.1055/s-2006-960043.
PMID: 1891491
El extracto acuoso de Peumus boldus (boldo) pres
protector que la boldina contra la toxicidad induci
melanogaster.
Bianchini MC, Gularte CO, Escoto DF, Pereira G, Gayer MC, Roehrs R, Soares FA, Puntel RL.
Neurochem Res. Oct. 2016;41(10):2699-2707. doi: 10.1007/s11064-016-1984-z. Publicación electrónica, 27 de junio de 2016.
PMID: 27350578


search.scielo.org/?q=%28"Peumus+boldus"+OR+boldo%29+AND+%28hepatoprotective+OR+"liver+protection"+OR+hepatotoxicity+OR+toxicology+O...
Formato de exportación:
RIS (para EndNote, ProCite, Reference Manager, RefWorks, Citavi, etc.)
BibTeX
Citación
CSV (para Excel, etc.)
Exportar:
Esta página
Artículos seleccionados
Todas las referencias (máximo 2000)
Exportar
Resultados: 11
Filtros
Filtrar
Recopilación
Todo
Chile
2. Aceite esencial de Peumus boldus Molina contra el nematodo Haemonchus contortus (L3) y tres plagas de insectos de cereales almacenados
Silva-Aguayo, Gonzalo Aguilar-Marcelino, Lilliana Cuevas-Padilla, Edgar Loyola-Zapata, Patricia Rodríguez-Maciel, J. Concepción



Anexo 03

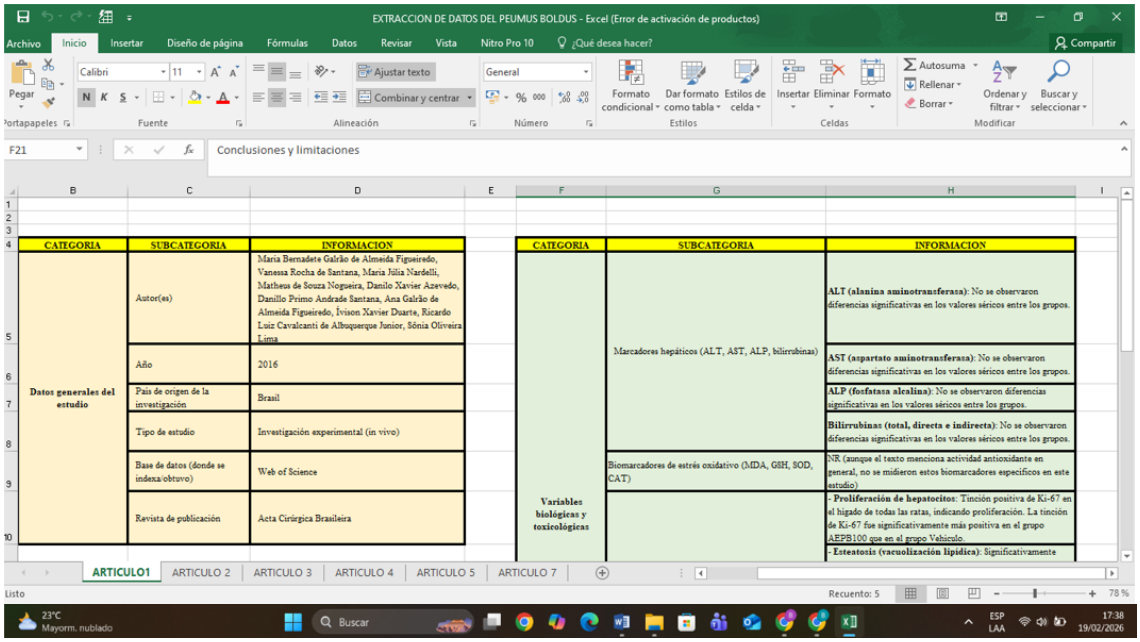
Eliminación de duplicados en MENDELEY



Anexo 04

Matriz de extracción de datos y evidencia gráfica de la extracción de artículos seleccionados

Categoría	Subcategoría	Dato a extraer
Datos generales del estudio	Autor	Nombre(s) del/los autor(es) principal(es)
	Año	Año de publicación
	País	País de afiliación del estudio
	Tipo de estudio	Experimental, clínico, revisión, etc.
	Base de datos	PubMed, Scopus, WoS, SciELO
	Revista	Nombre de la revista de publicación
Aspectos metodológicos	Modelo experimental	In vitro, in vivo, clínico
	Dosis	Cantidad administrada del extracto
	Forma de administración	Oral, intraperitoneal, tópica, etc.
	Diseño experimental	Detalle del diseño (aleatorizado, controlado, etc.)
	Grupo control	Tipo y características del grupo control
	Duración del tratamiento	Tiempo total de exposición
Variables biológicas y toxicológicas	Marcadores hepáticos	ALT, AST, ALP, bilirrubinas
	Estrés oxidativo	MDA, GSH, SOD, CAT
	Histopatología hepática	Hallazgos histológicos
	Parámetros hematológicos y renales	Hemograma, creatinina, urea, etc.
	Toxicidad	Efectos adversos o signos de toxicidad
Conclusiones y limitaciones	Principales hallazgos	Efecto hepatoprotector o tóxico del *Peumus boldus*
	Limitaciones	Restricciones metodológicas o de interpretación
	Recomendaciones	Propuestas del autor para futuras investigaciones



EXTRACCION DE DATOS DEL PEUMUS BOLDUS - Excel (Error de activación de productos)

F21: Conclusiones y limitaciones

CATEGORIA	SUBCATEGORIA	INFORMACION
Datos generales del estudio	Autor(es)	Maria Bernadete Galrão de Almeida Figueiredo, Vanessa Rocha de Santana, Maria Júlia Nardelli, Matheus de Souza Nogueira, Danilo Xavier Azevedo, Danillo Primo Andrade Santana, Ana Galrão de Almeida Figueiredo, Ívison Xavier Duarte, Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Junior, Sônia Oliveira Lima
	Año	2016
	País de origen de la investigación	Brasil
	Tipo de estudio	Investigación experimental (in vivo)
	Base de datos (donde se indexa/obtuvo)	Web of Science
	Revista de publicación	Acta Cirúrgica Brasileira

CATEGORIA	SUBCATEGORIA	INFORMACION
Variables biológicas y toxicológicas	Marcadores hepáticos (ALT, AST, ALP, bilirrubinas)	**ALT (alanina aminotransferasa)**: No se observaron diferencias significativas en los valores séricos entre los grupos.
		AST (aspartato aminotransferasa): No se observaron diferencias significativas en los valores séricos entre los grupos.
		ALP (fosfatasa alcalina): No se observaron diferencias significativas en los valores séricos entre los grupos.
		Bilirrubinas (total, directa e indirecta): No se observaron diferencias significativas en los valores séricos entre los grupos.
	Biomarcadores de estrés oxidativo (MDA, GSH, SOD, CAT)	NR (aunque el texto menciona actividad antioxidante en general, no se midieron estos biomarcadores específicos en este estudio)
		- **Proliferación de hepatocitos**: Tinción positiva de Ki-67 en el hígado de todas las ratas, indicando proliferación. La tinción de Ki-67 fue significativamente más positiva en el grupo AEPB100 que en el grupo Vehículo.
		- **Esteatosis (vacuolización lipídica)**: Significativamente

Anexo 05

Evaluación Metodológica para estudios in vitro

Dominio	Ítem de evaluación	Pregunta guía	Respuesta (Sí/Parcial/No/Incierto)	Comentario
Identidad del modelo	Línea celular	¿Se reporta origen, autenticación, proveedor y número de pasajes?		
	Condiciones de cultivo	¿Se describen medio, suero, antibióticos, densidad de siembra, incubación?		
Diseño experimental	Grupos y controles	¿Se incluyeron controles positivos y negativos adecuados?		
	Dosis y tiempos	¿Se reportan todas las concentraciones y tiempos de exposición?		
	Aleatorización	¿Se asignaron las muestras/placas de forma aleatoria?		
Reproducibilidad	Réplicas	¿Se especifica el número de réplicas biológicas y técnicas?		
	Repetición independiente	¿Se repitió el experimento en condiciones independientes?		
Análisis de datos	Métodos de medición	¿Se describen claramente los métodos para medir los resultados?		
	Métodos estadísticos	¿Se especifican y aplican correctamente los análisis estadísticos?		
Transparencia	Resultados completos	¿Se informan todos los resultados, incluidos los negativos o no significativos?		
	Financiamiento y conflictos	¿Se reporta la fuente de financiamiento y posibles conflictos de interés?		
Relevancia	Modelo celular	¿El modelo celular es adecuado para el mecanismo o enfermedad estudiada?		
	Endpoint	¿El resultado medido es relevante para el efecto biológico o clínico buscado?		
Relevancia	Factores de confusión	¿Se controlaron adecuadamente factores externos (contaminación, variabilidad)?		

Anexo 06

Evaluación Metodológica para estudios in Silico

Dominio metodológico	Criterio de evaluación	Descripción del riesgo potencial	Nivel de riesgo *(Bajo / Moderado / Alto)*	Justificación / Evidencia
Transparencia del modelo	Descripción completa del algoritmo y parámetros	Falta de detalle sobre el modelo computacional o simulación		
Reproducibilidad	Disponibilidad del código y datos	No se proveen scripts, datasets o repositorios públicos		
Validación cruzada	Comparación con resultados experimentales o modelos alternativos	Ausencia de validación externa o replicación independiente		
Control de sesgo de referencia	Uso de bases de datos diversas y actualizadas	Dependencia de una sola fuente o referencia obsoleta		
Evaluación automatizada del sesgo	Aplicación de herramientas como BiasTools o NLP-based assessment	No se aplican métodos automáticos de detección de sesgo		
Gestión de datos (FAIR Principles)	Cumplimiento de estándares de apertura y trazabilidad	Datos no accesibles o sin metadatos adecuados		
Aleatorización y cegamiento computacional	Control de variabilidad en simulaciones	No se reporta aleatorización de parámetros o cegamiento de análisis		
Duración y estabilidad del modelo	Tiempo de simulación y convergencia	Simulaciones cortas o sin verificación de estabilidad		
Integridad del reporte	Claridad en resultados y limitaciones	Falta de discusión sobre incertidumbre o errores del modelo		

Anexo 07

Evaluación Metodológica para estudios in vivo adaptación SYRCLE para modelos invertebrados (*Drosophila melanogaster*)

Dominio	Ítem de evaluación	Pregunta guía	Respuesta (Sí/No/Incierto)	Comentario
Secuencia aleatoria	Asignación aleatoria de moscas a viales o grupos experimentales.	▪ ¿Se asignaron las moscas de manera aleatoria? ▪ ¿Se describe el método de aleatorización?		
Balance de asignación	Grupos homogéneos en número, edad, sexo y cepa genética.	▪ ¿Los grupos tienen número similar de individuos? ▪ ¿Se controló edad, sexo y cepa genética?		
Cegamiento del personal	Investigador que administra tratamientos desconoce la identidad de los grupos.	▪ ¿El investigador desconocía la identidad de los grupos? ▪ ¿Se usó codificación de viales o etiquetas neutrales?		
Cegamiento de evaluadores	Evaluador de desenlaces cegado respecto al tratamiento.	▪ ¿El evaluador estaba cegado respecto al tratamiento? ▪ ¿Se describe cómo se garantizó el cegamiento?		
Datos incompletos	Reporte de número inicial de moscas y pérdidas (escapes, muertes no atribuibles).	▪ ¿Se reportó el número inicial de moscas? ▪ ¿Se documentaron pérdidas? ▪ ¿Se explicó el manejo de datos faltantes?		
Resultados selectivos	Inclusión de todos los desenlaces predefinidos.	▪ ¿Se reportaron todos los desenlaces predefinidos? ▪ ¿Se evitó el reporte selectivo de resultados favorables?		
Otros sesgos	Factores propios de *Drosophila*: duración corta de experimentos, variabilidad genética, condiciones ambientales.	▪ ¿Se controlaron condiciones ambientales (temperatura, alimento, densidad)? ▪ ¿Se consideró la variabilidad genética? ▪ ¿Se discutió la extrapolación limitada a humanos?		

Anexo 08

Evaluación Metodológica para estudios in vivo (SYRCLE's Risk of Bias Tool)

Instrucciones:

Cada ítem se responde con **Sí (bajo riesgo de sesgo)**, **No (alto riesgo de sesgo)** o **Incierto (riesgo poco claro)**. Se recomienda que dos revisores la apliquen de manera independiente.

Dominio de sesgo	**Ítem de evaluación**	**Pregunta guía**	**Respuesta (Sí/No/ Incierto)**	**Comentarios**
Sesgo de selección	1. Secuencia aleatoria	¿Se describió un método adecuado de aleatorización para asignar animales a los grupos?		
	2. Balance en la asignación	¿Se aseguró que las características basales de los grupos fueran similares al inicio?		
Sesgo de desempeño	3.Aleatorización en alojamiento	¿Los animales fueron alojados al azar durante el experimento?		
	4. Cegamiento del personal	¿El personal que administró las intervenciones estaba cegado a la asignación de grupos?		
Sesgo de detección	5. Cegamiento de evaluadores	¿Los evaluadores de resultados estaban cegados a la intervención aplicada?		
Sesgo de desgaste (attrition bias)	6. Datos incompletos	¿Se reportaron y analizaron adecuadamente las pérdidas o exclusiones de animales?		
Sesgo de reporte	7. Resultados selectivos	¿Se informaron todos los resultados preespecificados en el protocolo o métodos?		
Otros sesgos	8. Factores de confusión	¿Se controlaron adecuadamente otros posibles sesgos (ej. condiciones ambientales, variabilidad en el modelo)?		

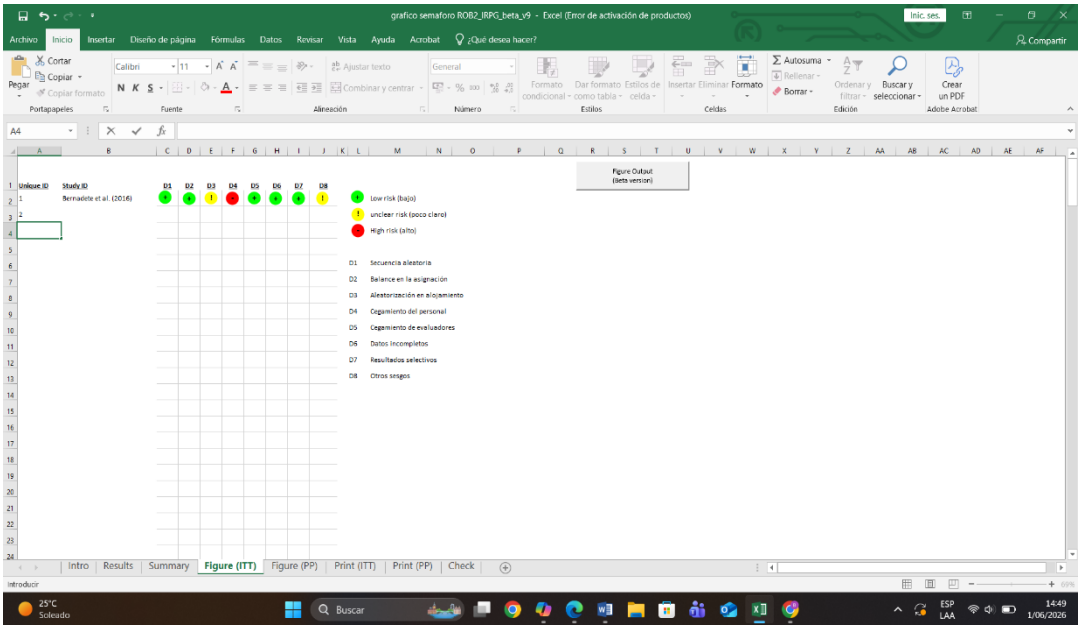
Anexo 09

Evaluación Metodológica para caso clínico único — JBI Case Reports

Dominio	Ítem de evaluación	Aspecto que se analiza	Respuesta (Sí/No/ Incierto)	Comentario
Descripción del paciente	¿Se describen claramente las características demográficas y clínicas del paciente?	Edad, sexo, antecedentes, diagnóstico principal, contexto clínico.		
Historia clínica y contexto	¿Se presenta la historia del paciente en una secuencia temporal clara y completa?	Línea de tiempo, evolución de síntomas, intervenciones previas, factores de riesgo.		
Intervención/ tratamiento	¿Se describen con precisión las intervenciones o tratamientos aplicados?	Tipo de intervención, dosis, duración, técnica, seguimiento.		
Resultados clínicos reportados	¿Se detallan los resultados posteriores a la intervención?	Cambios clínicos, respuesta terapéutica, evolución, desenlace.		
Discusión de relación causa-efecto plausible	¿Se analiza si existe una relación razonable entre la intervención y los resultados observados?	Argumentación científica, mecanismos posibles, evidencia de causalidad.		
Limitaciones identificadas y discutidas	¿Se reconocen las limitaciones metodológicas o clínicas del caso?	Sesgos, falta de generalización, incertidumbre diagnóstica o terapéutica.		
Conclusiones	¿Las conclusiones son coherentes con los hallazgos y la evidencia presentada?	Síntesis del caso, interpretación razonada, alineación con literatura previa.		
Utilidad clínica del reporte	¿El caso aporta lecciones o implicancias relevantes para la práctica clínica?	Aplicabilidad, recomendaciones, valor educativo o innovador.		

Anexo 10

Elaboración del gráfico semáforo para la evaluación del riesgo de sesgo



Anexo 11

Certificado de Participa



Certificado de Participación

La Organización Panamericana de la Salud

certifica que:

Breidy Shiomara Gerónimo Ramírez

ha participado y aprobado el:

Curso virtual introductorio de Revisiones Sistemáticas de la literatura

Ofrecido a través del Campus Virtual de Salud Pública

Horas: 20 - Porcentaje de aprobación: 80,00 %

6 de octubre de 2025

Dr. Jarbas Barbosa da Silva Jr.
Director

Organización Panamericana de la Salud
Organización Mundial de la Salud
Región de las Américas

OPS

CAMPUS VIRTUAL DE SALUD PÚBLICA

"La autenticidad de este certificado se puede verificar en https://campus.paho.org/mooc/mod/simplecertificate/verify.php?code=68e47b9a-f3d8-47a1-a95d-b4a7ac1f57c7

UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD

AT 2026-FFBB-096

CONSTANCIA

El que suscribe, deja constancia que se ha realizado el análisis con el software de verificación de similitud al documento cuyo título de **Informe final de tesis** es:

Perfil hepatoprotector y toxicológico de *Peumus boldus* en modelos biológicos: una revisión sistemática publicados en Latinoamérica entre "2015 - 2025"

Presentado por:

GERONIMO RAMIREZ BREIDY SHIOMARA

Bachiller del nivel **PREGRADO** de la Facultad de **FARMACIA Y BIOQUÍMICA.** El resultado obtenido es 0% por el cual se otorga el calificativo de:

APROBADO, según Reglamento de Evaluación de la Originalidad.

Con Código de Matricula: 20174617

Se adjunta al presente el reporte de evaluación con el software de verificación de originalidad.

Ica, 10 de agosto de 2026

.....
Dr. PEÑA GALINDO JULIO JOSE
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

PGJJ/hadp