



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica

Identificación de los componentes del aceite esencial de
***Lantana cámara* L. Formulación y elaboración de una**
forma farmacéutica repelente de insectos

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Lizbeth INGA CHAVELÓN

ASESOR

Américo Jorge CASTRO LUNA

Lima, Perú

2016



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Inga L. Identificación de los componentes del aceite esencial de *Lantana cámara* L. Formulación y elaboración de una forma farmacéutica repelente de insectos [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2016.

1225



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
 (Universidad del Perú, DECANATA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
DECANATO



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

41
**"IDENTIFICACIÓN DE LOS COMPONENTES DEL ACEITE ESENCIAL DE
 Lantana cámara L. FORMULACIÓN Y ELABORACIÓN DE UNA FORMA
 FARMACÉUTICA REPELENTE DE INSECTOS."**

Que presenta la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

LIZBETH INGA CHAVELÓN

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación ha obtenido la siguiente calificación:

Sobresaliente (18)

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 16 de mayo del 2016

[Firma]
 Dr. Mario Carhuapoma Yance
 Presidente

[Firma]
 Q.F. Juan José Ponce Cobos
 Miembro

[Firma]
 Q.F. Bertha Jurado Teixeira
 Miembro

[Firma]
 Q.F. Omar Hugo Santa María Chávez
 Miembro

DEDICATORIA

A mi madre, que me apoyó en todo momento.

A mis hermanas Laura y Katherine y mi hermano Robinson.

A mi padre, que me impulsa desde el cielo.

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores por los conocimientos impartidos a lo largo de los 5 años de estudios, que son los que me permitieron llegar a este punto.

A mi asesor el Dr. Américo Castro, por su confianza puesta en mí y su apoyo en la realización de la tesis.

A la Dra. Julia Castro, por las facilidades brindadas durante la crianza de los mosquitos y las pruebas de repelencia. Así como al Dr. Abraham Cáceres por sus aportes.

A mi madre y mis hermanos que no solo me apoyaron moralmente, si no también en la compra de insumos y materiales necesarios.

Y a todos los que de alguna u otra manera apoyaron en la realización de esta tesis.

CONTENIDO

RESUMEN	1
SUMARY	2
1 INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 OBJETIVOS.....	4
1.1.1 Objetivo general.....	4
1.1.2 Objetivos específicos	4
1.2 JUSTIFICACIÓN	4
2 GENERALIDADES	5
2.1 <i>Lantana camara L.</i>	5
2.1.1 Clasificación botánica.....	5
2.1.2 Aspectos morfológicos.....	5
2.1.3 Usos	7
2.1.4 Composición química	8
2.2 Características de los mosquitos:	10
2.3 <i>Aedes aegypti</i>	11
2.4 Dengue en el Perú.....	12
3 PARTE EXPERIMENTAL.....	16
3.1 Lugar de ejecución	16
3.2 Materiales	16
3.3 Métodos	17
3.3.1 Obtención del material botánico.....	17
3.3.2 Extracción del aceite esencial de <i>Lantana camara L.</i>	17
3.3.3 Análisis físico del aceite esencial de <i>Lantana camara L.</i>	18
3.3.4 Determinación de los componentes del aceite esencial	18
3.3.5 Determinación de la actividad repelente de mosquitos.....	19
3.3.6 Elaboración de una forma farmacéutica	24

4	RESULTADOS	25
4.1	Rendimiento de la extracción del aceite esencial de <i>Lantana camara</i> L.	25
4.2	Análisis físico químico del aceite esencial de <i>Lantana camara</i> L.	25
4.3	Determinación de los constituyentes químicos del aceite esencial.....	26
4.4	Determinación de la actividad repelente.....	32
4.5	Formulación de la forma farmacéutica	33
5	DISCUSIÓN	34
6	CONCLUSIONES.....	37
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
8	Anexo 1	40
9	Anexo 2	41

RESUMEN

Lantana camara L. también conocida como hierba de la maestranzas o flor de los siete colores, es una planta herbácea que crece en diversas partes del mundo, en el Perú crece en todas las regiones pudiendo ser encontrada hasta 1500 m.s.n.m., sus hojas han sido utilizadas como carminativo, antiespasmódico, estimulante tónico, febrífugo y contra resfriados.

El aceite esencial, además de ser utilizado en perfumería, ha demostrado actividad ovicida, y repelente contra especies como *Sitophilus zeamais*, considerada una plaga del maíz, *Phthorimaea opercuella* Z. “polilla de la papa”. También se encuentran estudios de la actividad ovicida, y adulticida en mosquitos como *Aedes aegypti*, *Culex quinquefasciatus*, *Anopheles culicifacies*, *Anopheles Fluvialilis* y *Anopheles Stephensi*

El estudio tiene como propósito obtener la composición química del aceite esencial de *Lantana camara* L. y evaluar la actividad repelente contra insectos que afecten o causen lesiones dérmicas que sensibilicen e irriten tejidos humanos, e insectos que pueden actuar como vectores de otras enfermedades.

Por destilación con arrastre de vapor se obtuvo el aceite esencial de las hojas de *Lantana camara* L. recolectadas en el Jardín Botánico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, en los meses de enero y febrero. Y se determinó sus principales componentes mediante Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de masas, obteniéndose como principales componentes el β -cariofileno, α -cariofileno, oxido de cariofileno, α -Pineno, D-Limoneno, y ácido linoleico. La actividad repelente del aceite esencial se comprobó en mosquitos *Aedes aegypti* criados en el laboratorio de la Facultad de Biología de la UNMSM.

Palabras claves: *Lantana camara* L., *Aedes aegypti*, actividad repelente.

SUMMARY

Lantana camara L. also known as herb workshops or flower of seven colors, is an herbaceous plant that grows in many parts of the world, in Peru grows in all regions and may be found up to 1500 m, its leaves have been used as carmitivo, antiespasmotic, stimulating tonic, febrifuge and against colds.

The essential oil, besides being used in perfumery, has shown ovicidal activity and repellent species as *Sitophilus zeamais*, considered a pest of maize, *Phthorimaea operculella* Z. "potato's moth". There are also studies the ovicidal activity and mosquito adulticide in *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*, *Anopheles culicifacies*, *Anopheles Fluviatilis* and *Anopheles stephensi*.

The study aims to obtain the chemical composition of essential oil of *Lantana camara* L. and evaluate insect repellent activity affecting or causing skin lesions that sensitize and irritate human tissues, insects that can act as vectors of other diseases.

The essential oil of *Lantana camara* L. was collected by hydrodistillation from the leaves, which was collected in the Botanical Garden of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry, in the months of January and February. Their main components were determined by Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry give the main components: β -caryophyllene, α -caryophyllene, caryophyllene oxide, α -pinene, D-limonene, and linoleic acid. Repellent activity was verified in mosquitoes *Aedes aegyptis* reared in the laboratory of the Faculty of Biology UNMSM

Key words: *Lantana camara* L., *Aedes aeqgytis*, repellent activity.

1 INTRODUCCIÓN

Desde mucho tiempo atrás las plantas han sido usadas como una fuente de fármacos y en menor escala de insecticidas, los principios activos responsables de su actividad son moléculas originadas del metabolismo secundario de las plantas, que desempeñan importantes funciones en la relación del vegetal con el ambiente, así como funciones de protección, contra los daños causados por microorganismos, o de repeler insectos predadores, o de atraer polinizadores.

En este contexto, no es sorprendente encontrar que un gran número de especies de plantas tienen un uso popular como un insecticida y repelente de mosquitos. El uso tradicional no garantiza que una especie en particular sea realmente eficaz y seguro, pero el conocimiento etnobotánico es sin duda un gran punto de partida para la proyección de la actividad insecticida y/o repelente.

La identificación de los productos naturales ha recibido la atención de los investigadores de todo el mundo, pero parece ser particularmente importante - en Salud Pública - para los países en desarrollo. ¿Cuántas enfermedades transmitidas por insectos (por ejemplo, malaria, dengue, fiebre amarilla, leishmaniasis, enfermedad de Chagas, etc) son endémicas en los países del Tercer Mundo? La búsqueda de insecticidas y repelentes de origen botánico ha sido impulsado por la necesidad de descubrir nuevos productos son eficaces, seguros y más baratos que los actuales.

La búsqueda del repelente de insectos ideal continúa. Un repelente ideal se considera como aquel que sea capaz de repeler diversas especies de insectos, tenga un periodo de efectividad mayor a 8 horas, no cause irritación en la piel o mucosas, y que no sea graso ni de olor desagradable.

Las propiedades repelentes e insecticidas de varias especies vegetales han sido estudiadas en los últimos años, incluyendo las especies del género *Lantana*, habiéndose demostrado su actividad adulticida y larvicida de sus extractos contra vectores como *Anopheles culicifacies*, *Aedes aegyptis*, *Culex quinquefasciatus*, entre otros^(10,12,14,15); y la actividad repelente del aceite esencial contra insectos que afectan a ciertas plantas o cultivos, como la "Polilla de la papa" o *Sitophilus zeamais*,⁽¹³⁾ que afecta al maíz. Sin embargo poco se ha investigado sobre la actividad repelente contra vectores.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo general

Identificar los principales componentes del aceite esencial de *Lantana camara* L., formular y elaborar una forma farmacéutica repelente de insectos.

1.1.2 Objetivos específicos

- Determinar las propiedades fisicoquímicas del aceite esencial de *Lantana camara* L.
- Determinar la capacidad repelente de mosquitos del aceite esencial de *Lantana camara* L. frente a *Aedes aegypti*.
- Desarrollar una loción repelente de mosquitos en base al aceite esencial de *Lantana camara* L. como una alternativa.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La determinación química del aceite esencial de *Lantana camara* L. y la formulación de una forma farmacéutica con acción repelente nos permitirá obtener información para futuros estudios. Así mismo, mediante su aplicación, aprovechar nuestros recursos naturales como una alternativa frente a productos comerciales con acción antiséptica, insecticida y repelente, cuyos efectos secundarios puedan alterar el equilibrio de la piel y predisponerlo a enfermedades.

2 GENERALIDADES

2.1 *Lantana camara* L.

2.1.1 Clasificación botánica

Según el sistema de Clasificación de Cronquist (1998), la especie vegetal presenta la siguiente clasificación taxonómica:

DIVISIÓN: Magnoliophyta

CLASE : Magnoliopsida

ORDEN: Lamiales

FAMILIA: Verbenaceae

GÉNERO: *Lantana*

ESPECIE: *Lantana camara* L.

Nombre vulgar: “Hierba de la maestranza” Ver Anexo 1

2.1.2 Aspectos morfológicos

Lantana camara L., también conocida como hierba de la maestranza o sacha orégano, aya albaca, siete colores o cambara⁽¹⁾, es un arbusto de hasta los 3 m de altura, presenta un tallo espinoso, hojas opuestas lanceoladas, aserradas y subsésiles de 5 a 10 cm de largo generalmente ternadas. Sus flores son multicolores y combinan el blanco, amarillo, rojo, fucsia y naranja. Los frutos son bayas de color azul verdoso o negro de sabor dulce.^(1,2)

Ésta planta es nativa de las zonas tropicales y subtropicales de América, pero su cultivo ha sido expandido a nivel mundial, generalmente para uso ornamental. Actualmente se podría contar hasta 50 especies cultivadas bajo cientos de nombres⁽³⁾ En el Perú abunda tanto en estado silvestre como cultivada, pudiendo ser hallada en todas las regiones hasta 2000 m.s.n.m.^(1,3)



Figura 1. Flores de *Lantana camara* L.



Figura 2. Tallo de *Lantana camara* L.

2.1.3 Usos

Lantana camara L. es usada generalmente como una planta ornamental, siendo cultivada en parques y jardines por sus vistosas flores, sin embargo en muchas partes del mundo se ha utilizado para tratar una variedad de desórdenes^(1,2,3) y en otros es considerada una maleza peligrosa para los cultivos.^(3,4,5)

A fines de la década del setenta, *L. camara* comenzó a observarse de manera esporádica en las plantaciones de cítricos de Cuba, con una elevada tolerancia a los herbicidas y un rápido rebrote después de limpiar la tierra.⁽¹⁾ Además de ser considerada una maleza, también se le considera tóxica para el ganado y rumiantes, debido a que el consumo de las hojas, tanto frescas como secas, de *Lantana camara* L. les genera efectos fotosensibilizantes y nefrotóxicos.^(4,5,6) Dicho efecto toxicológico no es acumulativo y solo ha sido encontrado en algunas variedades, siendo predominante en Australia e India, aunque también se han encontrado algunos casos en América.^(3,6) Se atribuye el efecto toxicológico a los triterpenos Lantadeno A y Lantadeno B, encontrándose en las variedades que causaron toxicidad unos 80 y 200 mg/Kg de planta.⁽³⁾ Sin embargo algunos estudios han demostrado cierta capacidad hepatoprotectora del Lantadeno A frente al daño causado por acetaminofeno.⁽⁸⁾

Dentro de su uso tradicional se le atribuyen a sus hojas la propiedad de combatir afecciones estomacales, actuando como antiespasmódico; antipirético, efectivo contra resfriados, asma, presión alta e incluso como antimalárico, mientras que su raíz ha sido usada para purificar la sangre y tratar afecciones hepáticas.^(1,2,3) Se ha realizado estudios que reportan actividad antimalárica de extractos crudos acuosos de las hojas de *Lantana camara* L., observándose una reducción de la parasitemia de *Plasmodium berghei* en un 49%.⁽⁷⁾

También se reportan estudios de la actividad hipoglucemiante de un glucósido derivado del ácido ursólico, componente de sus hojas,⁽³⁾ así como también se reportan actividad cardiovascular, antihepatotóxica y antiinflamatoria de glicósidos encontrados en la planta.⁽³⁾

Estudios del aceite esencial de *Lantana camara* L. han evaluado su actividad antioxidante, mostrando un efecto protector igual o mayor que la vitamina E o el Butil hidroxí anisol (BHA).⁽⁹⁾

Se han publicado muchos artículos de trabajos que muestran la actividad insecticida de los extractos de esta planta, sobre *Chrysoperia externa*, *Trichogramma pintoi* y *Copoidisima koehlerii*⁽¹⁰⁾, *Sitophilus zeamais*⁽¹¹⁾, y dicha actividad de sus aceites esenciales sobre *Phtharimae operculella* Z.^(12,13), sobre los cuales también muestra actividad repelente^(10,13) y su actividad adulticida y larvicida sobre especies *Aedes*, *Anopheles* y *Culex*.^(14,15,18)

2.1.4 Composición química

Lantana camara L. presenta una variedad de componentes interesantes, debido a su referida toxicidad, así como propiedades atribuidas. Se ha investigado sus componentes por diversos métodos de extracción y en diversas zonas geográficas, mostrando entre ellas variación en su composición.

De extractos acuosos de las hojas de *Lantana camara* L. se han identificados por HPLC: ácido salicílico, ácido gentísico, ácido β -resorcílico, cumarina, ácido ferúlico, y 6-mecumarina y los triterpenoides camarin, lantancin y camarinin.^(16,17)

Dos triterpenos, denominados Lantadeno A y Lantadeno B, fueron aislados de extractos cloroformicos de las hojas de *Lantana camara* L. a los cuales se le atribuye su toxicidad.⁽⁶⁾ Otros componentes encontrados en las partes aéreas de la planta son el ácido oleanólico y oleanonico, a los cuales también atribuyen ciertas características tóxicas en ovejas. Además se han identificado diversas lactonas de los extractos metanólicos de sus hojas.⁽¹⁷⁾

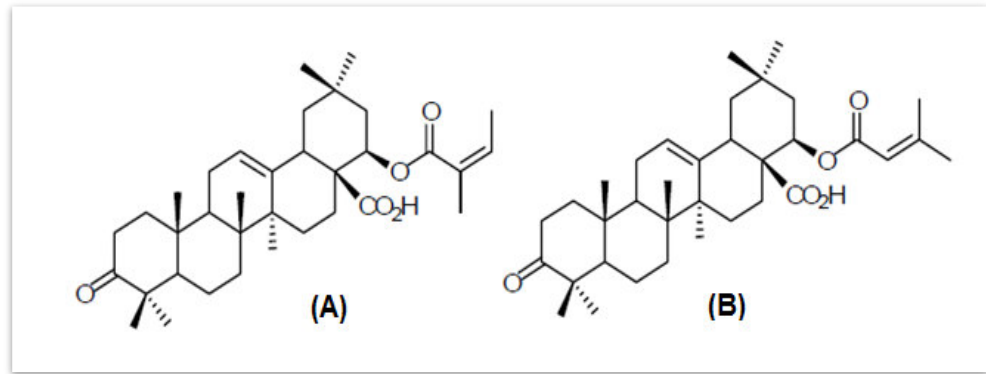


Figura 3. Lantadeno A (A), y Lantadeno B (B)

La composición química de sus aceites esenciales se ha investigado en diversas partes del mundo dando en todo diferentes composición porcentual de sus componentes y llegando a identificar entre 30 a 50 componentes.^(5,10)

Los principales componentes elucidados pertenecen a las familias de los monoterpenos y sesquiterpenos^(3,10,17,18) siendo estos últimos los que suelen encontrarse en mayor composición.

Los principales compuestos identificados fueron β -cariofileno, óxido de cariofileno, bisaboleno, α -humuleno, β -curcumeno, β -bisabolol, siendo las concentraciones de estas diferentes entre países e incluso zona de recolección de un mismo país, así tenemos que en las variedades de ciertas regiones de Brasil presenta como principal componente al bisaboleno, mientras en otras es el cariofileno y en otras el humuleno. En comparación las variedades estudiadas en la India presentan una mayor cantidad de monoterpenos.^(3,16)

2.2 Características de los mosquitos:

Los mosquitos siempre han sido un gran problema de la salud pública de varias ciudades, siendo los vectores por excelencia de diversas enfermedades, en especial en los países ubicados en zonas tropicales, como lo es Perú. Se estima que más de la mitad de la población mundial está o ha estado en riesgo de sufrir una enfermedad tropical y al menos 500 millones de personas sufren una de estas infecciones por año. Entre las principales enfermedades tropicales está la malaria, las más importantes por su distribución geográfica, y la morbilidad y mortalidad que causa, otras de gran importancia son la fiebre amarilla, el dengue, poliartritis endémica, y severas formas de encefalitis. ⁽²⁰⁾

Los mosquitos se encuentran en todo el mundo excepto en la Antártida. Los insectos de dos alas pertenecen a los Dípteros, miembros de los géneros Anopheles, Culex y Aedes son comúnmente los responsables de picaduras a humanos. ⁽²⁰⁾

El ciclo de vida de los mosquitos presenta cuatro estados. Los mosquitos hembras dejan cientos de huevos a la vez sobre la superficie de agua, o en áreas sometidas a inundaciones. ^(20,21)

La aplicación de repelentes en la piel es una forma común de protección personal contra mosquitos, sin embargo su efectividad depende de varios factores tanto climáticos como la especie de mosquito, ya que diversas especies de mosquitos pueden reaccionar diferentes a un mismo repelente. ^(21,26) Es por eso que la evaluación ideal de la efectividad de un repelente sería en el lugar a ser usado contra el principal mosquito/vector conocido, sin embargo es peligroso realizar estudios con humanos en las zonas endémicas por el riesgo de contaminación. ⁽²²⁾

Si se busca el repelente ideal sería aquel que repela a todas las especies, tenga una eficacia mayor a 8 horas, no cause irritación a la piel o tenga efecto toxicológico, no sea grasoso y no deje olor, sin embargo este repelente no podido ser encontrado aún.

2.3 *Aedes aegypti*

El *Aedes aegypti* es una especie antropófila, con hábitos domésticos, utilizan criaderos en las viviendas o su peridomicilio. Este mosquito prefiere criaderos de agua limpia, la puesta de huevos en el recipiente es a la altura de la interfase agua aire.⁽²¹⁾

Los huevos, menores al milímetro de largo, son inicialmente de color blanco, para tornarse negros con el desarrollo del embrión, que evolucionan en óptimas condiciones de temperatura y humedad en un lapso de 2 a 3 días. Con posterioridad a ese período, los huevos son capaces de resistir desecación y temperaturas extremas con sobrevivencia de siete meses a un año.^(21,22)

Las larvas que emergen inician un ciclo de cuatro estados larvarios, creciendo a lo largo de tres mudas desde un largo de 1 mm a los 6 o 7 mm finales. La pupa no requiere alimentación y entre 28 °C y 32 °C completa su desarrollo. En esta etapa es importante que cuente con su espacio vital.^(21,22)

Esta especie se encuentra en 17 de las 24 regiones de nuestro país.⁽²⁴⁾



Figura 4. Hembra de *Aedes aegypti*

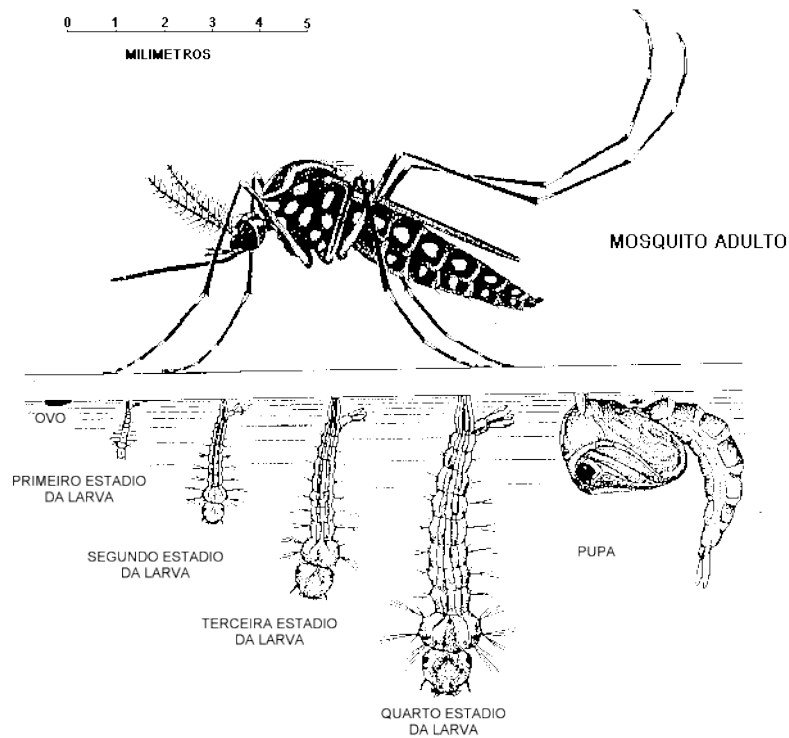


Figura 5. Ciclo de vida del *Aedes aegyptis*

2.4 Dengue en el Perú

El dengue es una infección vírica transmitida por la picadura de las hembras infectadas de mosquitos del género *Aedes*. Hay cuatro serotipos de virus del dengue (DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4). La enfermedad afecta a habitantes de zonas tropicales y subtropicales. Los síntomas aparecen 3–14 días (promedio de 4–7 días) después de la picadura infectiva. El dengue es una enfermedad similar a la gripe, se manifiesta como un síndrome febril, que afecta a lactantes, niños pequeños y adultos.⁽²³⁾

El vector principal del dengue es el mosquito *Aedes aegypti*. El virus se transmite a los seres humanos por la picadura de mosquitos hembra infectadas. Tras un periodo de incubación del virus que dura entre 4 y 10 días, un mosquito infectado puede transmitir el agente patógeno durante toda la vida.⁽²³⁾

Los síntomas varían, desde una fiebre moderada hasta una fiebre alta incapacitante con cefaleas intensas, dolor muscular y articular, y exantema

hasta náuseas, vómitos, extravasación de plasma, acumulación de líquidos, dificultad respiratoria, hemorragias graves o falla orgánica.^(23,25) No existen fármacos antivíricos específicos contra el dengue. Es importante mantener al paciente hidratado. No se recomienda la utilización de ácido acetilsalicílico (por ejemplo aspirina) o antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo ibuprofeno), se puede utilizar paracetamol para alivio sintomático.⁽²⁵⁾

El dengue se puede clasificar en

- Dengue: sin signos de alarma o con signos de alarmas (vómitos, letargia, acumulación de fluidos, sangrado de mucosas)
- Dengue grave: También llamado dengue hemorrágico es una complicación potencialmente mortal que afecta principalmente a los niños. Se presenta con fiebre, dolor abdominal, vómitos, sangrado severo, disnea y choque. El diagnóstico temprano y una buena atención clínica a cargo de médicos y enfermeras con experiencia aumentan la supervivencia de los pacientes.^(23,24)

En el Perú los casos de dengue están relacionados con la aparición del mosquito *Aedes aegypti* en Iquitos en 1984, siendo en 1990 el primer brote de dengue asociados al DEN-1 afectando los departamentos de Loreto, Ucayali y San Martín. El dengue tiene un comportamiento endémico con periodos epidémicos en la selva peruana. El virus también está presente en la costa, sobre todo en la costa norte.⁽²⁴⁾

Hasta la Semana Epidemiológica (SE) 30 del 2015, se han notificado 33971 casos de dengue al sistema de vigilancia, de los cuales el 47,2 % (16051) son confirmados y el 52,8% (17920) corresponden a casos probables. Del total de casos confirmados el 16,2% (5497) son casos de dengue con signos de alarma y el 0,3 % (107) corresponden a la forma grave.⁽²⁴⁾

Hasta la SE 30-2015, 17 de los 24 departamentos del país reportan casos autóctonos, con actividad epidémica intensa en el primer trimestre en los departamentos de la Costa Norte (Piura, Tumbes, Lambayeque y La Libertad).

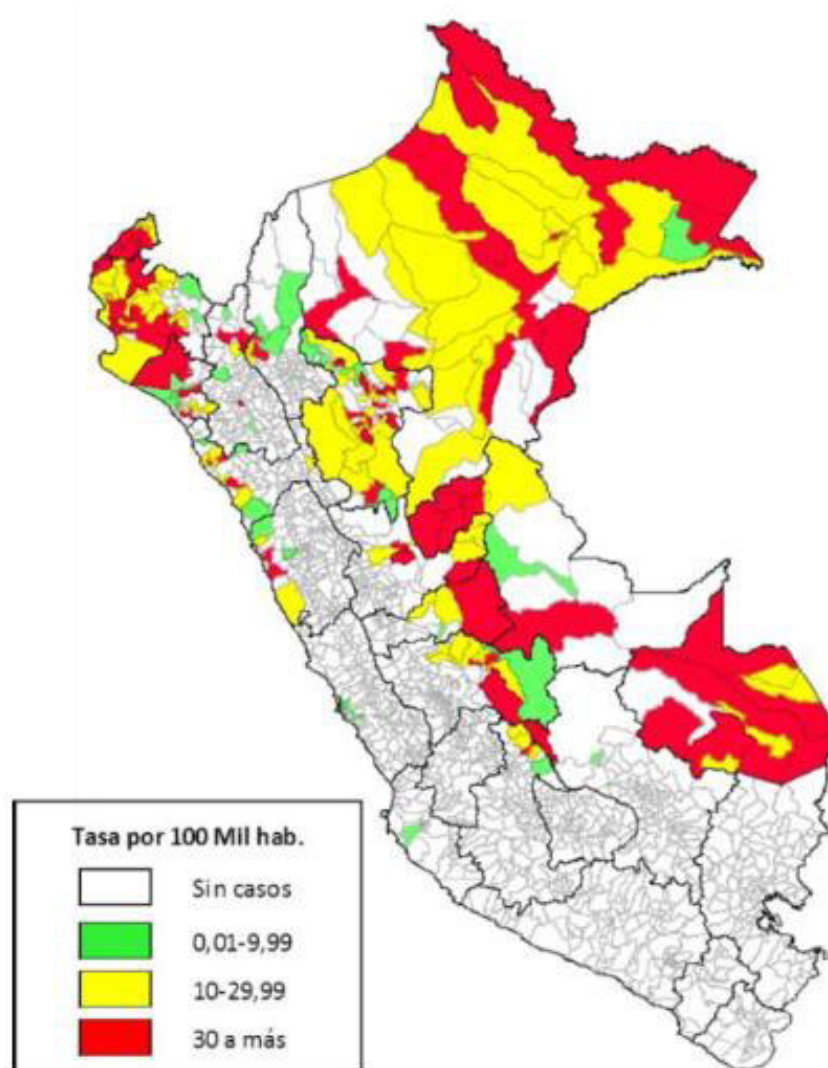


Figura 6: mapa de incidencia por distritos. Perú 2015 - SE 30.

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública – DGE – MINSA. Hasta la SE 30 (01/08/15)

Departamento	Casos	%	Forma clínica						Fallecidos	
			Dengue s/signos alarma		Dengue c/signos alarma		dengue grave		C	P**
			N°	%	N°	%	N°	%		
Piura	19049	56,1	16813	88,3	2181	11,4	55	0,3	22	8
Tumbes	7327	21,6	5232	71,4	2092	28,6	3	0,0	1	0
Loreto	1918	5,6	1459	76,1	446	23,3	13	0,7	1	0
La Libertad	1874	5,5	1752	93,5	119	6,4	3	0,2	2	0
Lambayeque	823	2,4	807	98,1	16	1,9	0	0,0	0	0
Madre de Dios	713	2,1	569	79,8	124	17,4	20	2,8	7	0
Ucayali	632	1,9	432	68,4	196	31,0	4	0,6	0	0
Junín	477	1,4	340	71,3	132	27,7	5	1,0	1	0
San Martín	418	1,2	372	89,0	44	10,5	2	0,5	0	0
Cajamarca	184	0,5	126	68,5	58	31,5	0	0,0	0	0
Huanuco	154	0,5	122	79,2	31	20,1	1	0,6	1	0
Ancash	143	0,4	118	82,5	25	17,5	0	0,0	0	0
Ayacucho	134	0,4	119	88,8	14	10,4	1	0,7	0	0
Amazonas	45	0,1	44	97,8	1	2,2	0	0,0	0	0
Cusco	33	0,1	30	90,9	3	9,1	0	0,0	0	0
Lima*	21	0,1	15	71,4	6	28,6	0	0,0	0	0
Pasco	18	0,1	9	50,0	9	50,0	0	0,0	0	0
Ica*	5	0,0	5	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0
Casos en investigación*	3	0,0	3	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0
Total	33971	100,0	28367	83,5	5497	16,2	107	0,3	35	8

Tabla 1: Número de Casos de Dengue por Regiones. Perú SE30

Fuente: sistema de Vigilancia epidemiológica-MINSA, hasta la SE 30 (01/08/15)

*Casos en investigación para establecer lugar probable de infección. ** Fallecidos en Investigación

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Lugar de ejecución

Instituto de Recursos Naturales y Terapéuticos “Juan De Dios Guevara”.
Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos
- UNMSM

Laboratorio de Epidemiología y Control de Vectores. Facultad de Biología.
Universidad Nacional Mayor de San Marcos - UNMSM

3.2 Materiales

a) Materiales

- Pera de vidrio de 500 mL
- Probeta de 25mL
- Picnómetro de 1mL
- Tubos de ensayos
- Balanza analítica
- Rejillas de sujeción
- Jaulas de crianza de mosquitos

b) Equipos

- Equipo de destilación por vapor
- Cromatografía de gases (CG-MS)

c) Reactivos

- N-hexano
- Etanol absoluto
- Sulfato de sodio anhidro grado reactivo

d) Material Biológico

- Hojas y flores de *Lantana camara* L.
- Huevecillos de *Aedes aegyptis*
- Conejos

3.3 Métodos

3.3.1 Obtención del material botánico

La recolección del material botánico se realizó en el Jardín Botánico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, departamento Lima, Perú.

Las muestras de *Lantana camara* fueron colectadas en el mes de enero del 2012, y la clasificación botánica fue realizada en el Museo de Historia Nacional de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Posteriormente se volvió a realizar otra colecta en enero del 2013, en ambos casos se seleccionaron visualmente las hojas y flores, separándolas del demás contenido botánico y de las impurezas. (Ver Anexo 1)

3.3.2 Extracción del aceite esencial de *Lantana camara* L.

Se realizó la extracción del aceite esencial de *Lantana camara* L. a partir de las hojas frescas recolectadas y pesadas, mediante un sistema de hidrodestilación o arrastre de vapor. La deshidratación del aceite esencial se realizó utilizando sulfato de sodio anhidro grado reactivo, con posterior filtración.

Después de la extracción, el aceite esencial obtenido fue medido en probeta, para realizar el cálculo de porcentaje de aceite esencial obtenido según la fórmula:

$$\% \text{ de aceite esencial} = \frac{\text{Volumen de aceite esencial obtenido (mL)} \times 100}{\text{Masa de material botánico recolectado (g)}}$$

3.3.3 Análisis físico del aceite esencial de *Lantana camara* L.

- a. Determinación de la densidad relativa a 25°C: Se determinó a través del método del picnómetro, por comparación de masas de igual volumen de una muestra de aceite y de agua recién destilada a 25°C.
- b. Determinación de la solubilidad del aceite esencial en alcohol: Se realizó en diferentes concentraciones de alcohol etílico: 60, 70, 80, 90% (v/v) y alcohol etílico absoluto; en n-hexano y en éter etílico.
- c. Determinación del índice de refracción: se realizó en un refractómetro Rudolph a temperatura de 20°C

3.3.4 Determinación de los componentes del aceite esencial

Los componentes químicos aceite esencial de las hojas de *Lantana camara* L. se determinaron en el Laboratorio de Toxicología y Química Legal (LATOQUIL) de la Morgue de Lima, usando un cromatógrafo de gases acoplado a un detector de espectrofotometría de masas. (GC-EM) de la marca Thermo Finnigan modelo: Trace GC (cromatógrafo de gases) y Trace MS Plus (espectrómetro de masas).

El análisis se realizó en las siguientes condiciones: Columna silicagel fundida de 30 metros de largo por 0,25 mm de diámetro, temperatura de horno inicial de 40 °C y temperatura final de 110 °C a un flujo de 10°C/min. Post time de 1 minuto. Volumen de inyección de 1uL en partición por Split 1/50 a temperatura de 240 °C.

El espectrómetro de masas trabajó en modo Impacto Electrónico (EI) con una fuente a 250 °C , interfase a 250 °C. Rango de lectura de 0 – 21.39 min; scan de 1,0 segundos.

Sus componentes químicos se identificaron por comparación de los picos obtenidos con estándares almacenados en librerías virtuales de espectros de masas de siguientes bibliotecas: Replib, Mainlib, Nistedemo y Pmwtox3n.

3.3.5 Determinación de la actividad repelente de mosquitos

La actividad repelente del aceite esencial fue evaluada en la especie *Aedes aegypti* en base al procedimiento documentado en el Reporte de la WHOPES (Esquemas para evaluación de Pesticidas de la Organización Mundial de Salud): Evaluación y pruebas de insecticidas; en donde, en caso de repelentes, se prefiere las pruebas de laboratorio en humanos sobre las pruebas de laboratorio en animales o miembros artificiales.⁽²⁶⁾

Sin embargo, debido al peligro clínico de exponer a personas a un mosquito vector de enfermedades se prefirió hacer primero los ensayos animales. Para el estudio se utilizaron conejos de aproximadamente 1,5 Kg.

La actividad repelente se evalúa mediante una prueba para determinar la dosis efectiva (DE50) y tiempo de protección. Este estudio se realizó en el mosquito *Aedes aegypti* criados en cautiverio simulando las condiciones climáticas en las que se desarrollan, y por lo tanto en las que se usaría el repelente.^(21, 28)

La determinación de la (DE50) de repelencia consistió en exponer el dorso pelado y descubierto y sin tratamiento de un sujeto, durante 30 segundos, a una jaula con 50 mosquitos hembras. Se contabilizara el número de picaduras. Seguido se realizara exposiciones repetidas del mismo sujeto, con soluciones en propilenglicol a mínima concentración primero y luego con incremento de la dosis. Cuando se identifica la dosis con 100% de repelencia, el sujeto es re-expuesto en un intervalo de 30 minutos.⁽²⁶⁾

3.1.1.1 Crianza del *Aedes aegypti*

Los huevecillos de *Aedes aegypti* fueron obtenidos del Laboratorio Regional de Salud de Tumbes – Dirección Regional de Salud Tumbes, área de Entomología; los cuales fueron criados en los laboratorios de la Facultad de Biología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, bajo las siguientes condiciones:

Temperatura: 24 -27 ° C

Humedad: 70-80 %

Fotoperiodo: 12/12

Alimentación: harina de pescado

Tanto primera como segunda generación fueron usados para las pruebas de repelencia.

Las larvas fueron criadas en bandejas hasta su cuarto estadio, al entrar en estado de pupa eran trasladadas a las jaulas de crianzas.



Figura 7. Larvas de *Aedes aegyptis* en diversos estadios



Figura 8. Cajas de crianza de los mosquitos Aedes.

Para las pruebas se utilizaron solo mosquitos hembras hambrientas, las cuales fueron separadas de los machos. Los métodos para la separación de las hembras son varios, como el uso de dióxido de carbono, aplicación de frío, uso de anestésicos^(19,28) pero estos métodos pueden dañar los mosquitos y afectar los resultados de las pruebas, por lo cual se usó una cabina transportadora para la separación, basándonos en el modelo de Posey-Schreck⁽¹⁹⁾ pero con algunas modificaciones para evitar movilizar mucho las cajas de crianza.

Se aprovechó la preferencia de las hembras por la sangre, colocando un cebo en un extremo de la cabina, siendo las hembras atrapadas al momento de buscar alimento.



Figura 9. Jaula de Crianza junto a la cabina transportadora.

3.1.1.2 Crianza y Preparación del Sujeto a exposición:

Para las pruebas de repelencia se usaron 5 conejos de 1.5 Kg aproximadamente. Después de un día de acondicionamiento se empezó a preparar los animales para la prueba:

Se seleccionaron 6 zonas de su lomo, y se depilaron para lo cual se usaron cremas depilatorias comerciales, y se taparon con protectores para evitar que el animal maltrate la zona depilada. Se les dejó con el protector 2 días, para contrarrestar cualquier irritación producida por la depilación. El quinto día se procedió a cubrir los conejos con una manga protectora dejando expuesto sólo una de las áreas depiladas del lomo, y con ayuda de la rejilla sujetadora, se colocó el animal dentro de la jaula con mosquitos.

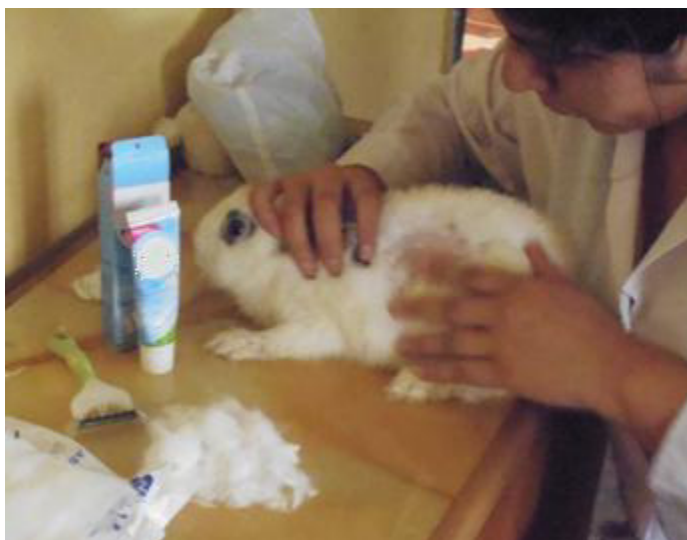


Figura 10. Preparación del sujeto de exposición.

3.1.1.3 Determinación de la actividad repelente:

Se separaron 50 hembras hambrientas de sangre de las jaulas de stock y se trasladaron a jaulas de 50 cm x 50 cm ideales para las pruebas de repelencia.

Se trató la zona a exposición del sujeto de prueba con propilenglicol puro y se expuso el sujeto a la jaula de hembras durante 30 segundos, siendo retirado antes de que se absorba la sangre.

A los 30 minutos se trató el área en estudio con una concentración mínima del aceite en propilenglicol y se repite lo mismo, usando cada vez concentraciones mayores. Las concentraciones usadas fueron: 0%, 2%, 4%, 6%, 8% y 10%. De no observarse ningún intento de picadura por parte de los mosquitos en el tiempo de 30 segundos se retiraba al animal y se procedía a exponer a los 30 minutos sin realizar ningún cambio al área en estudio.

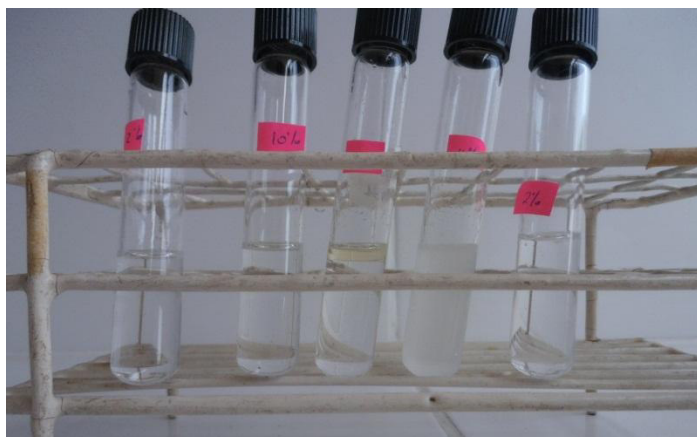


Figura 11. Soluciones a diferente concentraciones, en propilenglicol del aceite esencial de *Lantana camara* L.

3.3.6 Elaboración de una forma farmacéutica

Para la facilidad de uso del aceite esencial de *Lantana camara* L. se buscó una fórmula simple que resista cantidades altas de aceites esenciales.

Se buscó la formulación de una loción para su fácil aplicación.

Excipiente	%
Alcohol cetoestearílico	2,0
Polisorbato 60	2,0
Isopropil miristato	2,5
Isopropil palmitato	2,5
Glicerina	1,5
Carbomer 940	0,05
EDTA	0,02
Propilenglicol	1,0
Dow Corning	3,0
Trietanolamida	0,07
Hidantoina	1,0
Agua	80,36
Aceite de <i>Lantana camara</i> L.	4,0

4 RESULTADOS

4.1 Rendimiento de la extracción del aceite esencial de *Lantana camara* L.

Se realizó el proceso de extracción del aceite esencial de *Lantana camara* L. en dos ocasiones, la primera, donde se extrajo el aceite de las hojas frescas, en febrero del 2012 y la segunda en enero del 2013. Observándose en ambos casos que el aceite esencial de las hojas de *Lantana camara* L. presenta una menor densidad que el agua, de color amarillo claro translúcido y aroma notorio.

En la primera extracción se empleó 2 kg de hojas frescas obteniéndose 15,0 mL de aceite esencial, reportando un rendimiento de 0,75%. En la segunda extracción se empleó 1,5 kg de hojas frescas, obteniéndose 11,4 mL de aceite esencial, con lo que se reporta un rendimiento de 0,76%

4.2 Análisis físico químico del aceite esencial de *Lantana camara* L.

Los resultados obtenidos del análisis físico químico del aceite esencial de las hojas de *Lantana camara* L. se indican en la siguiente tabla:

Densidad relativa 25°C	0.6956
Índice de refracción	1.49988
Solubilidad en etanol absoluto	Muy soluble
Solubilidad en etanol 90%	Fácilmente soluble
Solubilidad en etanol 80%	Soluble
Solubilidad en etanol 70%	Poco soluble
Solubilidad en n-hexano	Muy soluble
Solubilidad en éter etílico	Muy soluble

Tabla 2. Propiedades Físicoquímicas del aceite esencial de *Lantana camara* L.

4.3 Determinación de los constituyentes químicos del aceite esencial.

Se analizó mediante Cromatografía de Gases acoplada a un Espectrofotómetro de Masas, en el Laboratorio de Toxicología y Química Legal (LATOQUIL) de la Morgue de Lima.

Se determinaron 38 componentes presentes en el aceite, en su mayoría terpenos y sesquiterpenos. Figura 12 y Tabla 3.

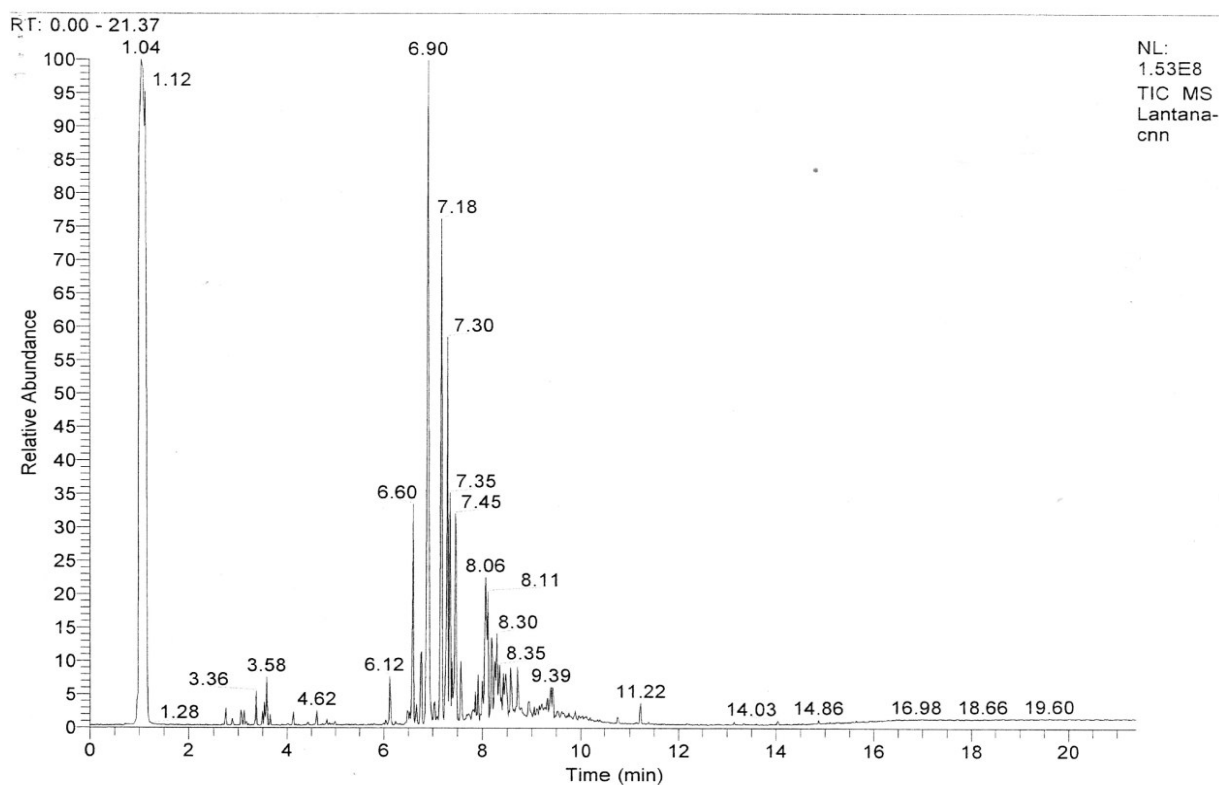


Figura 12. Cromatograma de gases del aceite esencial de *Lantana camara* L.

Pico	Sustancia	RT
1	1-S- α -Pinoeno	2.74
2	Canfeno	2.88
3	B-Felandreno	3.05
4	B-Pinoeno	3.12
5	1S,5S- α -Pinoeno	3.15
6	3-careno	3.36
7	p-Cymene	3.49
8	d-Limoneno	3.53
9	Eucalyptol	3.58
10	α - Pinoeno	3.65
11	B-Linalol	4.12
12	(-) alcanfor	4.6
13	Borneol	4.82
14	γ - elemene	6.12
15	β - elemene	6.6
16	α - Farneseno	6.66
17	α -Gurjunene	6.77
18	Cariofileno	6.9
19	β -Farneseno	7.04
20	α -Cariofileno	7.18
21	α -Curcumeno	7.30
22	Germacreno D	7.35
23	γ -gurjunene	7.45
24	Cadina-3,9-dieno	7.57
25	γ - elemene	7.91
26	Palustrol	7.99
27	Spathulenol	8.06
28	Óxido de cariofileno	8.11
29	γ -gurjunene	8.18
30	Globulol	8.25
31	Óxido de cariofileno	8.3
32	Sphathulenol	8.42
33	Guiene	8.57
34	Oxido de cariofleno	8.71
35	Phytol	11.22
36	Ácido linoléico	11.39
37	Octadecano-3-etil-8-(2-etilbutil)	13.14
38	n-dotriacontano	14.03

Tabla 3. Composición química de los metabolitos secundarios volátiles de *Lantana camara* L. aislados por CG-EM.

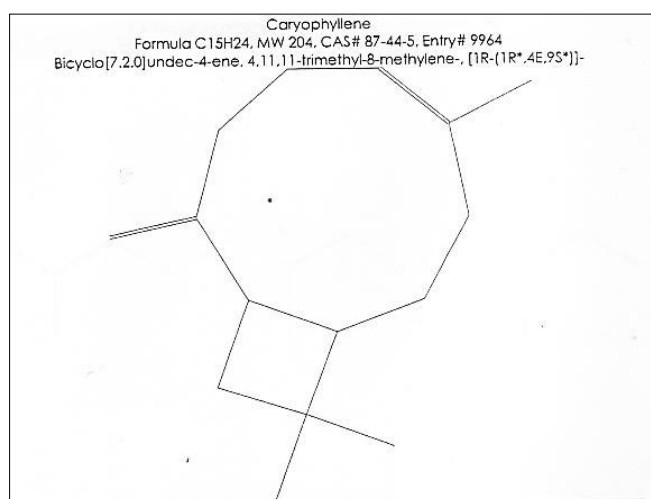


Figura 13. Cariofileno

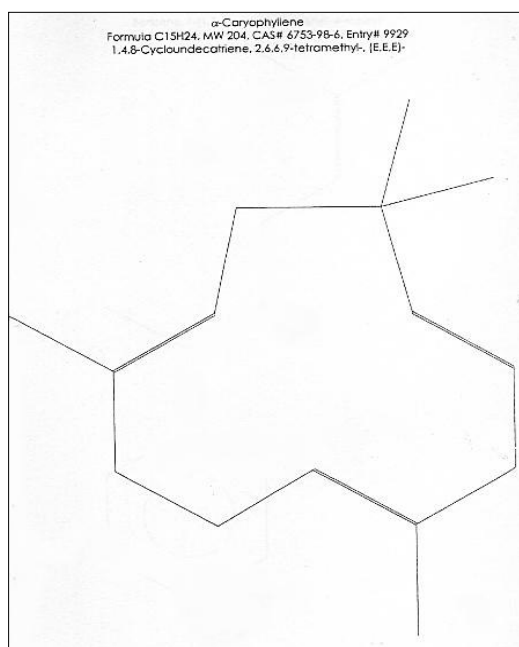


Figura 14. α -Cariofileno

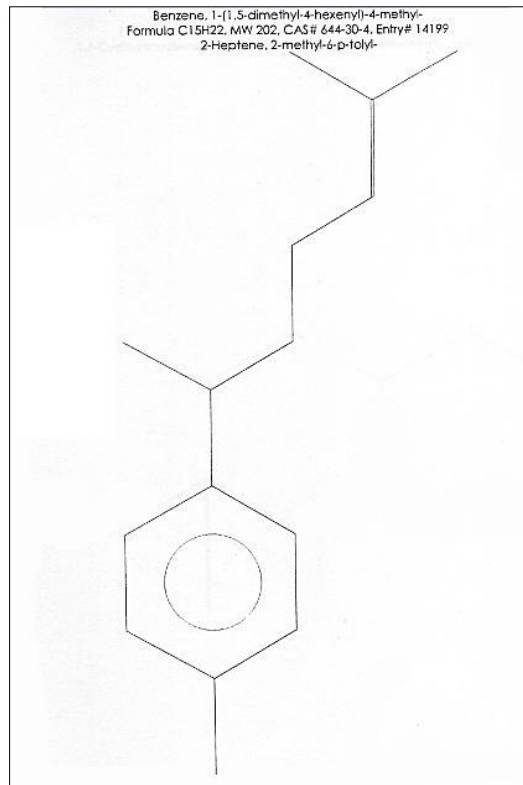


Figura 15. α -curcumeno

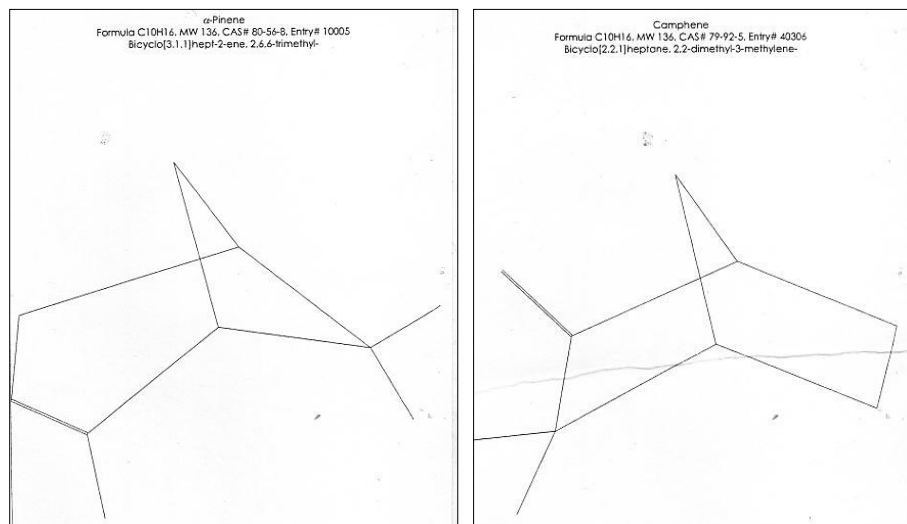


Figura 16. α - Pineno y Camfeneno

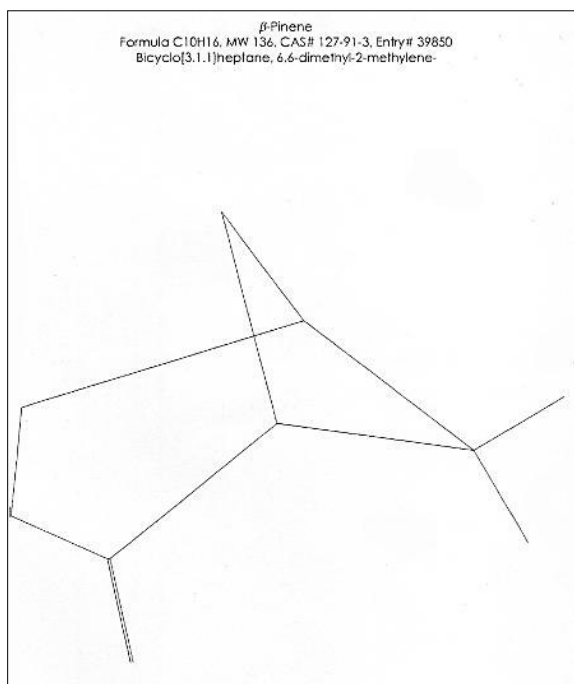
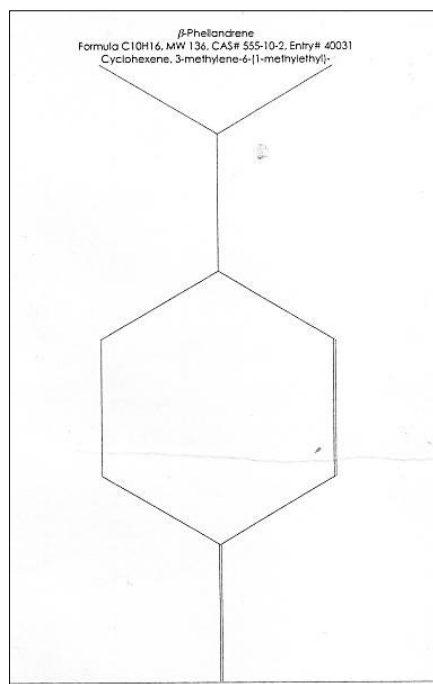


Figura 17. Felandreno y β -pineno

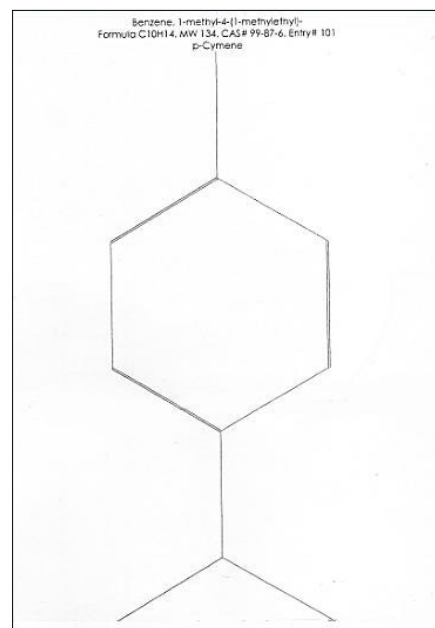
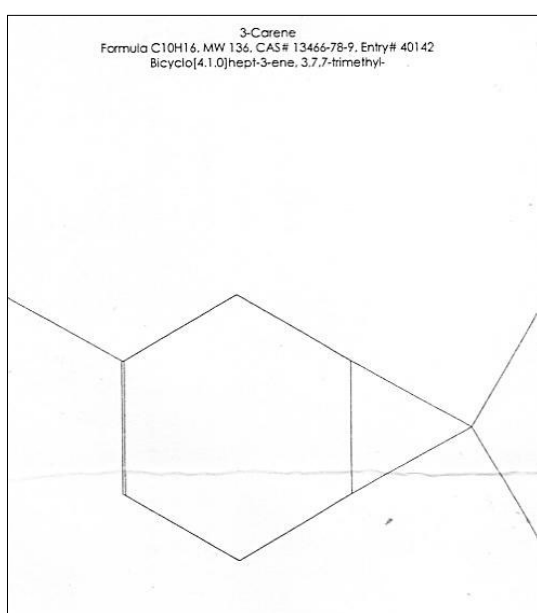


Figura 18. Careno y p-cymene

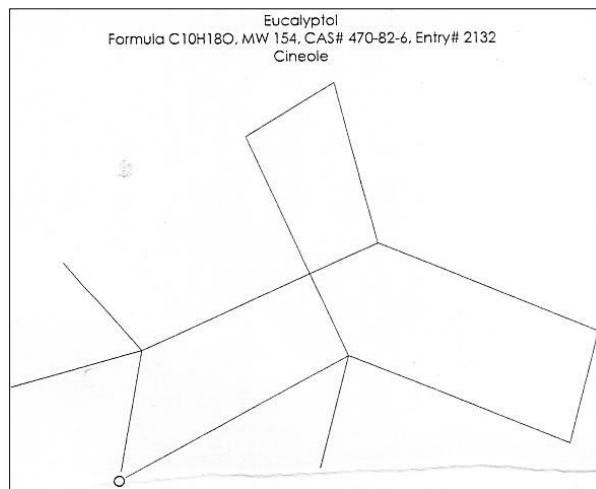
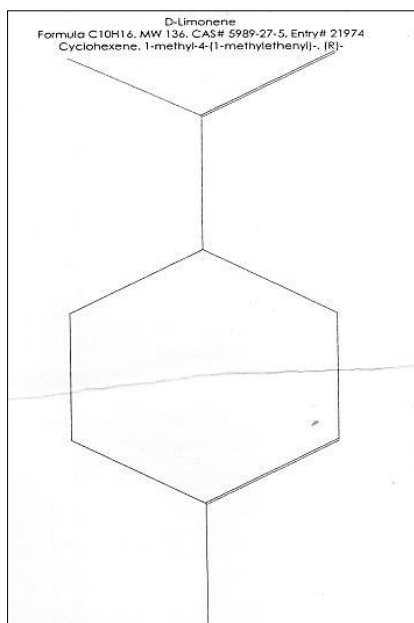


Figura 19. β -Limoneno y Eucaliptol

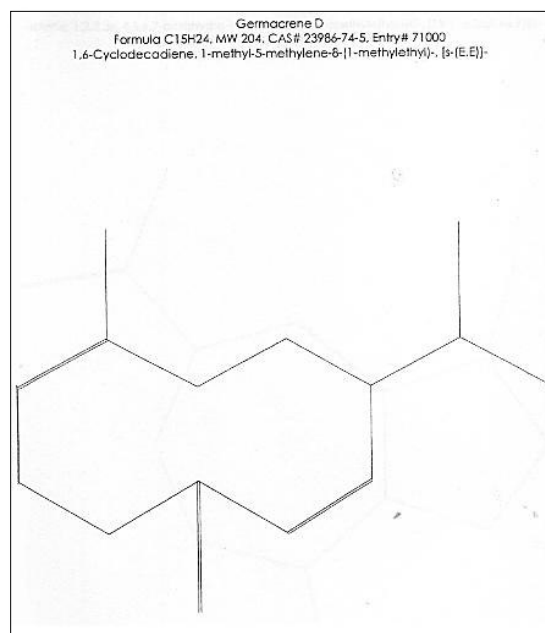
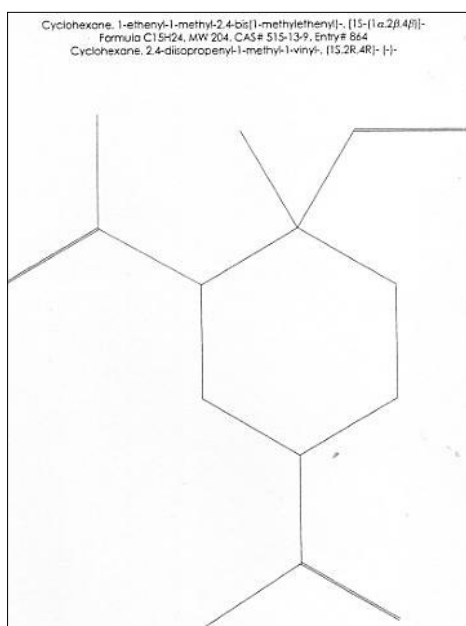


Figura 20. β -elemene y germacreno

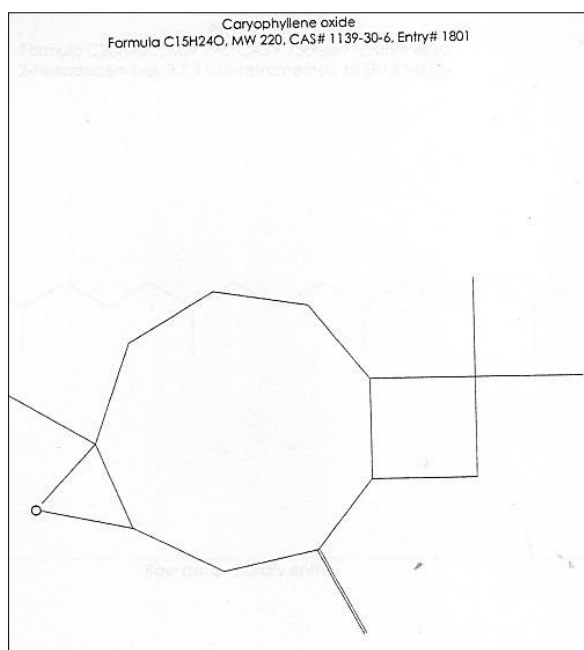


Figura 21. oxido de cariofleno

4.4 Determinación de la actividad repelente

La actividad repelente del aceite esencial de *Lantana camara* L. fue probada en laboratorio contra el mosquito *Aedes aegypti*, criados en cautiverio, a diferentes concentraciones en 5 individuos diferentes obteniendo repelencia de 100% a partir de la concentración 4%, siendo la concentración 10% la que duró mayor tiempo. En la tabla 4 se observan los resultados de las pruebas. Los resultados individuales se encuentran en el Anexo 2.

Concentración	Repelencia	Tiempo aproximado de duración
0%	-	-
2%	+	-
4%	++	30 minutos
6%	++	60 minutos
8%	++	90 minutos
10%	++	90 minutos

Tabla 4. Concentraciones de *Lantana camara* L. usadas en las pruebas de repelencias.

4.5 Formulación de la forma farmacéutica.

Con la fórmula propuesta se obtuvo una loción ligera y fluida tipo leche con un contenido de 4% de aceite esencial de *Lantana camara* L., la cual podría ser envasada en forma de spray para su fácil aplicación.

El pH de la loción fue de 5,5 y la viscosidad de 275,2 cps (medido con un viscosímetro Visco Star plus, pin: R3, velocidad: 200 rpm)

La fórmula está compuesta por: alcohol cetosteárico, isopropilmiristato, polisorbato 60, glicerina, dow Corning 1501, propilenglicol, carbomer 940, EDTA, trietanolamina, hidantoina, agua.

5 DISCUSIÓN

Aceite esencial de *Lantana camara* L.

Se obtuvo el aceite esencial de las hojas de *Lantana camara* L. proveniente del jardín botánico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, obteniendo un rendimiento de 0.76% v/p, las propiedades fisicoquímica de solubilidad, densidad indican que presenta características similares a otros estudios.

Los componentes químicos del aceite esencial fueron determinados por Cromatografía de Gases – Espectrometría de Masas CG-EM. En el análisis estructural se identificaron principalmente 38 componentes químicos, entre los que se destacan por su estructura molecular los sesquiterpenos y ácidos alifáticos.

En el estudio realizado en *Lantana camara* L., el Cariofileno o β -Cariofileno fue uno de los principales componentes identificados, seguido del α -Cariofileno o α -humuleno y del α -Curcumenol. Otros componentes son el β -elemene, Germacreno D, γ -Gurjunene, Sphatulenol, oxido de Cariofileno; encontrándose en menor cantidad: eucaliptol, d-limoneno, phytol y 3-careno.

El Cariofileno también fue el principal componente encontrado en estudios en Madagascar y Cameron⁽²⁷⁾ siendo el segundo componente en cantidad encontrado en estudios hechos en Colombia, habiéndose encontrado solo trazas en estudios hechos en variedades recolectadas en Trujillo –Perú⁽¹⁶⁾ siendo en dicho estudio el monoterpeno carvona (75.9%) y Limoneno (16.9%) los principales componentes, este último se ha identificado en baja cantidad en el estudio realizado.

En estudios realizados en Cuba se encontró como principales componentes el (E)-nerolidol (43.4%) γ -cadineno (7.6%) el α -humuleno (4.9%) siendo el cuarto componente el Cariofileno (4.8%), sin declarar presencia de limoneno o Carvol, y encontrando curcumenol en pocas cantidades.⁽⁵⁾

En todos los casos hemos comparados los resultados con aceites extraídos por Hidrodestilación. No se ha detectado la presencia de algún componente significativamente diferente a las demás variedades estudiadas por otros

investigadores, por lo que se podría usar los resultados de los estudios de aplicación, en este caso de repelencia al mosquito del dengue, como una referencia.

Repelencia contra el mosquito del *Aedes aegypti*

Los resultados de los ensayos de repelencia realizaron tuvieron resultados favorables demostrando su poder repelente inclusive a bajas concentraciones, sin embargo por la característica propia de la volatilidad estos efectos fueron por corto tiempo. Y para obtener una repelencia completa y por mayor tiempo sería recomendable usar concentraciones mayores.

A concentraciones de 2% se observó una disminución de picaduras en un promedio de 90%, pero esto como un efecto inmediato a la aplicación. Sin embargo la repelencia a la media hora no fue efectiva.

Debido a las observaciones realizadas, se determina como una concentración de 8% como recomendable para su uso como repelente. Debido a que a una hora y media luego de la aplicación aun presentaba una efectividad aproximada de 90% de protección.

Los estudios de repelencia contra *Aedes aegypti*, hechos en conejos demuestran el efecto repelente de nuestro aceite esencial, efecto que se adiciona a los ya conocidos de adulticida y larvicidas contra dicha especie de mosquito^(13,15), además nos da indicio de una actividad repelente amplia, ya que está demostrada su actividad contra otras especies como *Sitophilus zeamais* Motschulsky y *Phthorimaea operculella* Z.^(11,13), especies que son más de interés agrícola que de Salud pública, en dichos casos la repelencia se evidenció evitando que las especies pongan huevos en las áreas tratadas con el aceite esencial. Debido a los antecedentes del aceite esencial sería ideal continuar los estudios contra otras especies de mosquitos de interés clínico y de ser posible realizar las pruebas de repelencias en humanos para despejar factores como el calor o sudoración humana, influyen en los mosquitos.

Loción repelente.

Según los resultados obtenidos, se decidió formular una loción con 4% de contenido de aceite esencial debido a que dicha concentración se encuentra una aceptable actividad repelente con una duración del efecto de 30 minutos. No se utilizó una mayor concentración para no saturar el producto con mayor cantidad de aceite.

Con la fórmula propuesta se obtuvo una loción tipo O/W, ligera agradable al tacto de poca viscosidad que podría ser dispensada en spray par afacilitar su aplicación.

6 CONCLUSIONES

1. En las hojas frescas de *Lantana camara* L se identificaron los siguientes componentes químicos: 1-S- α -Pinoeno, Camfeneno, β -Felandreno, β -Pinoeno, 1S,5S- α -Pinoeno, 3-careno, p-Cymene, d-Limoneno, Eucalyptol , α -Pinoeno, β -Linalol, (-) alcanfor, Borneol, o-meth-8-en-4isopropileiden-1-vinil, Ciclohexano-2,4-diisopropenyl-1-methyl-1-vinyl, α - Farneseno, α -Gurjunene, Cariofileno, β -Farneseno, α -Cariofileno, α -Curcumeno, Germacreno D, 1 β ,4 β H,10 β H-guaia-5,11-dieno, Cadina-3,9-dieno, o-Menth-8-ene, 4-isopropildieno-1vinil , Palustrol, Spathulenol, Óxido de cariofileno, 1 β ,4 β H,10 β H-guaia-5,11-dieno, Globulol, Oxido de cariofileno, sphathulenol, Guaia-1(5),7(11)-dieno, Oxido de cariofleno, phytol, Ácido linoleico, Octadecano-3-etil-8-(2-etilbutil), n-dotriacontano.
2. Se determinó el pH, índice de refracción y solubilidad del aceite esencial de *Lantana camara* L. obtenido en el Jardín Botánico de la facultad de Farmacia y Bioquímica – UNMSM ubicado en Lima.
3. El aceite esencial de *Lantana camara* L. tiene efecto repelente contra el mosquito *Aedes aegypti*, pudiendo usarse desde concentraciones muy bajas, para un efecto inmediato. Para un efecto algo más prolongado se recomienda concentraciones de 8%
4. Se obtuvo una loción ligera, agradable al tacto de baja viscosidad, que posibilita la aplicación en spray, con una concentración de 4% de aceite esencial de *Lantana camara* L., concentración a la cual presenta actividad repelente por lo menos 30 minutos sin sobrecargar el contenido de aceite del producto.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agapito T, Sung I. 1998. Fitomedicina: 1100 plantas medicinales. Lima. Ed. Isabel. 1998
2. Gupta, Mahabir P., 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Ed. CYTED (Organización) 1995
3. E.L. Ghisalberti. Review: *Lantana camara* L. (Verbenaceae). Fitoterapia. 2000. N° 71 Pag: 467-486
4. Y. Matienzo, B. Ramos, E. Rijo, Revisión Bibliográfica sobre *Lantana camara* L. una Amenaza para la Ganadería. Fitosanidad. Diciembre 2003 vol 7, N°4.
5. C. Romeu, J. Pino, M. Marti, Algunas Consideraciones acerca de la Composición Química del Aceite Esencial de *Lantana camara* L. presente en Cuba. Fitosanidad. Setiembre 2004 vol 8 N°3
6. R. E. Marin; R. Erquiaga; C. Sernia; E. Morrel; S. Scicchitano; E. Odriozola, Intoxicación Natural y Experimental de Bovinos por Consumo de *Lantana camara*. Vet. Arg. 2005. 22(215). p.332-343.
7. T. Carrillo, A. Diaz, Actividad Antimalárica de Extractos Acuosa de *Lantana camara* L, *Verbena littoralis* L y *Heliotropium indicum* L. en Ratones Inyectados con *Plasmodium berghei*. Universidad de Los Andes, Núcleo Universitario "Rafael Rangel". Departamento de Biología y Química. Trujillo, Venezuela. Revista de la Facultad de Farmacia, Vol 48 (1) 2006
8. Chong Grace-Lynn, Yen Chen, Evaluation of the Hepatoprotective Effect of Lantadene A, a Pentacyclic Triterpenoid of *Lantana* Plants against Acetaminophen-induced Liver Damage. Molecules 2012, 17. 13937-13947
9. E. Staschenko, B. Jaramillo, J. Martinez. Comparación de la composición Química y de la Actividad Antioxidante In Vitro de los Metabolitos Secundarios Volátiles de Plantas de la Familia Verbenaceae. Rev. Acad. Colomb. Cienc. Dic-2003 Vol XXVII. N° 105.
10. Iannaccone J., Lamas G. Efectos Toxicológicos de Extractos de Molle (*Schinus molle*) y *Lantana* (*Lantana camara*) sobre *Chrysoperla externa* (Neuroptera:Chrysopidae), *Trichogramma pintoi* (Hymenoptera: Trichogrammatidae) y *Copidosoma koehleri* (Hymenoptera: Encyrtidae) en Perú. Agricultura Técnica Oct 2003 V63 N°4
11. Ogendo J.O.; Belmain S.R.; Deng A.L.; Walker D.J. Comparison of Toxic and Repellent Effects of *Lantana camara* L. with *Tephrosia vogelii* Hook and a Synthetic Pesticide Against *Sitophilus zeamais* Motschulsky (Coleoptera: Curculionidae) in Stored Maize Grain. Insect Science and Its Application. June 2003, Volume 23, Number 2. p. 127-135.
12. Reategui R., Hammond Aislamiento e identificación de compuestos con acción insecticida en los aceites esenciales de *Lantana camara* L. Anales científicos - Universidad Nacional Agraria La Molina (Peru). (Abr-Jul 1997). V. 32, p. 71-74.

13. Reategui R, Peruano G. Efecto del aceite esencial de *Lantana camara* L. sobre la oviposición de *Phthotimaea operculella* Z. Anales científicos - Universidad Nacional Agraria La Molina (Peru).
14. V. K. Dua, A.C. Pandey, A.P. Dash. Adulticidal activity of essential oil of *Lantana camara* leaf against mosquitoes. Indian J Med Res 131, March 2010, pp 434-439
15. M. Sathish Kumar; S. Aneemegalai. Evaluation of Larvicidal Effect of *Lantana camara* L. Against Mosquito Species *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. Advance in Biological Research 2 (3-4): 39-43, 2008
16. J. Benites, C. Moiterioo, G. Miguel, y col. Composition and biological activity of the essential oil of peruvian *Lantana camara*. J. Chil. Chem. Soc., 54, N°4 (2009)
17. Hidayat Hussain *ET AL.*, Chemistry of some species genus *Lantana*. *Pak. J. Bot.*, 43: 51-62, Special Issue, December, 2011
18. Larvicidal efficacy of leaf extract of two botanicals against the mosquito vector *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Indian J. Nat Prod. Resour. June 2010. Vol 1 (2). PP 208-212.
19. K.H. Posey and C.E. Schreck. An air flow apparatus for selecting female mosquitoes for use in repellent and attraction studies. Mosquito News. 1981 Vol 41 N°3 PP 566-568
20. Mark S. Franklin. Mosquitos y repelentes de mosquitos: una Guía Clínica. Ann Intern Med 1998;128:931:940
21. Ciclo de vida de los mosquitos *Aedes aegyptis* y *albicus*. Epidemiologia. N°37, Vol22, Sem 37, 11-17 Sep 2005
22. Donald R. Barnard and Rui-De Xue. Laboratory Evaluation of Mosquito Repellents Against *Aedes albopictus*, *Culex nigripalpus*, and *Ochlerotatus triseriatus*(Diptera: Culicidae). JOURNAL OF MEDICAL ENTOMOLOGY. 2004. Vol. 41, no. 4. Pp: 726-730
23. WHO Dengue y Dengue hemorrágico. Nota descriptiva N° 117 Diciembre de 2012. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>)
24. Boletín Epidemiológico. Lima- Perú 2015 Volumen 24 – Semana Epidemiológica N° 30
25. Guía de práctica clínica para la atención de casos de dengue en el Perú. RM N° 087-2011/Minsa
26. Protocols for Laboratory and Fields Evaluation of Insecticides and Repellents. Report of the WHO Informal Consultation on the “Evaluation and Testing of Insecticides” WHO/HQ, Geneva, 7 to 11 October, 1996
27. Molenbeck, S.; T. Koning; P. Scheieir. Chemical Composition and Analyses of enantiomers of Essential Oil from Madagascar. Flavour and Fragr. J. 12: 63-67; 1997.
28. O. Pérez, J. Rodríguez, J. Bisset *ET AL.*, Manual de Indicaciones técnicas para insectarios. Ciudad de La Habana. Editorial Ciencias Médicas. 2004

8 Anexo 1: clasificación botánica



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año de la Inversión para el Desarrollo Rural y la Seguridad Alimentaria"

CONSTANCIA N° 016-USM-2012

LA JEFA (e) DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (Planta completa), recibida de **Lizbeth INGA CHAVELON**; Tesista de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, ha sido estudiada y clasificada como: ***Lantana camara* L.**; y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

ORDEN: LAMIALES

FAMILIA: VERBENACEAE

GENERO: Lantana

ESPECIE: *Lantana camara* L.

Nombre vulgar: "Hierba de la maestranza".
Determinado por: Blgo. Severo Baldeón (Maribel Morales).

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.

Fecha, 02 de febrero de 2012


Dra. Betty Milán Salazar
Jefa (e) del Herbario San Marcos (USM)
JEFE

Anexo 2: Resultados individuales

Tiempo de exposición 30 segundos
Zona exposición dorso

SUJETO N° 1	tiempo de protección				
	0 horas	0.5 horas	1 hora	1.5 hora	2.0 horas
Basal	5 picaduras				
2%	+	3 picaduras			
4%	+	1 picadura			
6%	+	+	2 picaduras		
8%	+	+	+	3 picaduras	
10%	+	+	+	1 picadura	

SUJETO N° 2	tiempo de protección				
	0 horas	0.5 horas	1 hora	1.5 hora	2.0 horas
Basal	6 picaduras				
2%	1 picadura				
4%	+	1 picaduras			
6%	+	+	4 picaduras		
8%	+	+	1 picadura		
10%	+	+	+	1 picadura	

SUJETO N° 3	tiempo de protección				
	0 horas	0.5 horas	1 hora	1.5 hora	2.0 horas
Basal	4picaduras				
2%	+	1 picaduras			
4%	+	+	2 picaduras		
6%	+	+	+	4 picaduras	
8%	+	+	+	1 picadura	
10%	+	+	+	+	4picaduras

SUJETO N° 4	tiempo de protección				
	0 horas	0.5 horas	1 hora	1.5 hora	2.0 horas
Basal	7 picaduras				
2%	+	4picaduras			
4%	+	6picaduras			
6%	+	+	2 picaduras		
8%	+	+	+	1 picadura	
10%	+	+	+	2 picaduras	

SUJETO N° 5	tiempo de protección				
	0 horas	0.5 horas	1 hora	1.5 hora	2.0 horas
Basal	5 picaduras				
2%	2 picaduras				
4%	+	3 picaduras			
6%	+	+	1 picaduras		
8%	+	+	+	1 picaduras	
10%	+	+	+	+	+

Promedio de Resultados

% Aceite Es.	tiempo de protección				
	0 horas	0.5 horas	1 hora	1.5 hora	2.0 horas
Basal	-				
2%	+++	-			
4%	++++	+			
6%	++++	++++	+		
8%	++++	++++	++++		
10%	++++	++++	++++	++	+