

# **DISTURBIOS EN LA REPRODUCCION DEL RATON CAUSADOS POR “HELICTERES BARUENSIS”**

\*Noralba Sierra Martínez

\*Fabiola Buchelli Varona

\*\*Luis Arturo Gil Pedraza

\*\*Jorge E. Olarte Caro.

## **I. INTRODUCCION**

Actualmente el control de la fecundidad en humanos se ha generalizado a tal punto que las complicaciones que su uso implica son una constante preocupación para los investigadores y a pesar de que los métodos contraceptivos son muy variados, hay una gran motivación por la búsqueda de sustancias que regulen la fertilidad en una forma más eficaz y con menos efectos indeseables.

Esta es la razón por la que algunos investigadores se han dado al estudio de prácticas populares y de la información extraída de la comunidad indígena, respecto de gran variedad de plantas que fueron o son utilizadas por sus propiedades antifertilizantes o acciones directas sobre la reproducción.

Entre las usadas folklóricamente en Colombia como contraceptivos se encuentran la **Helicteres baruensis**, denominada vulgarmente tuer-cemadre, utilizada por los campesinos de Cundinamarca y Tolima y la **Spondias mombin** (hobo) usada por las tribus Tikunas del Amazonas, de la cual trataremos en una próxima publicación.

Sobre plantas oriundas de Colombia, la medicina popular ha utilizado gran variedad de especies; entre las comúnmente conocidas como anticonceptivos, tenemos las siguientes: la **Dieffenbachia picta** (cucaracho), utilizada por los indígenas en algunas regiones del Meta; el **Philodendrum dyscarpium** (jefe kutata), cuyas inflorescencias son tomadas en infusión por los indios Kubeos y Tukanos; la **Conobea scoparioides** (yerba de sapo), utilizada por los nativos del Chocó; las semillas de la **Persea americana** (agua cate), que en muchas partes es utilizada como alimento para cerdos, tiene además efecto esterilizante, y algunas más (1, 2, 3). Los estudios de Bengoa y Aragón en la Universidad del Valle (Colombia), demostraron que el **Petroselinum sativum** (perejil), ejerce una acción abortiva y es capaz de producir malformaciones congénitas en el ratón (4).

---

\* Estudiantes de tesis

\*\* Profesores Facultad de Ciencias.

Estudios "in vivo" e "in vitro" realizados por Nelson y Manske (5), mostraron que el aceite de castor y la quinina son capaces de contraer el útero y actuar como abortivos. La esparteina, alcaloide generalmente presente en algunas especies de leguminosas, es usado clínicamente como agente oxitóxico desde 1939.

Existen además alrededor de 565 especies reconocidas popularmente como abortivos; de 225 de ellas se ha demostrado su acción como estimulantes uterinos y se han separado los principios activos de 198 especies, de las cuales 122 son alcaloides (5).

La presencia en plantas de sustancias capaces de inducir el estro en los animales, fué demostrada por Dohrn en 1926 (6); Butennand y Jacobi en 1953, reportaron la primera extracción de un estrógeno procedente de una especie de palma no clasificada; en el mismo año, Skarzynski reportó la separación de estriol a partir de un ejemplar femenino de sauce llorón. Los trabajos adelantados desde 1965 han demostrado la presencia de hormonas estrogénicas en plantas; por otra parte en la revisión de Farnsworth (6, 7, 8), se dispone de una amplia información acerca de plantas que contienen sustancias estrogénicas de tipo esteroidal.

Desde 1946 por los trabajos de Bennetts y col, se incrementó el interés químico y biológico por sustancias estrogénicas no esteroidales, tales como los isoflavonoides, los cumestanos, de los cuales el más conocido es el cumestrol cuya actividad estrogénica fue reportada por Bickoff (8). Se dispone de una gran lista de plantas que contienen isoflavonoides y cumestanos considerados como potencialmente estrogénicos (9).

También se ha estudiado el metabolismo de los fitoestrógenos en animales tales como la oveja, la vaca, el conejo y la rata (10, 11, 12).

A pesar de que la investigación de sustancias contraceptivas se ha dirigido especialmente a las de tipo esteroidal sintético, todos los trabajos anteriores demuestran claramente el interés despertado por el reino vegetal como una fuente potencial de sustancias contraceptivas.

## II. MATERIALES Y METODOS

### 1. MATERIAL BOTANICO

La planta objeto del presente estudio se recolectó en el sitio de Quebrada Seca, carretera Fusagasugá- Melgar. Fué identificada como ***Helicteres baruensis*** Jack. N.V., llamada popularmente "tuercedadre" y catalogada bajo el número 183836 del Herbario Nacional Colombiano, por el Dr. Hernando García Barriga.

Las especies de este género son conocidas con el nombre vulgar de "mosquero" en Apulo (Cundinamarca), "alfandoquillo" en Mari-

**quita**, "sacatropis" y "tuercemadre" en otros lugares. Es un arbusto **de 2 a 3 metros** de altura, de tallos pubescentes, hojas simples, alternas y **pecioladas** de base acorazonada, ápice obtuso y bordes dentados; las flores son hermafroditas de pétalos amarillentos y los frutos estipulados **como cápsulas retorcidas** de 4 cms de largo. Esta descripción concuerda con la reportada para la *Helicteres baruensis* (13).

### **1.1. Preparación del material vegetal**

**Los frutos de la *Helicteres baruensis*** se sometieron a secado a una **temperatura de 40°C en estufa**, luego fueron molidos y tamizados. Según costumbre popular son estas las partes que se utilizan de la planta (13, 14).

### **1.2. Preparación del extracto de la planta**

**El extracto acuoso** de la planta se preparó por infusión al 5% en **agua y a partir de este extracto** se administraron las dosis a los animales. **El extracto acuoso** destinado a la administración por vía **intraperitoneal**, se isotonizó con cloruro de sodio antes de su uso.

## **2. MATERIAL BIOLOGICO**

**Se utilizaron** ratones hembras, cepa ICR, de aproximadamente **8 semanas** de vida, provenientes del Bioterio del Instituto Nacional de Salud.

Estos animales se mantuvieron a una temperatura de 22°C con **luz regulada**, en cama de aserrín, alimentados con cebacerdo (R) y agua, distribuidos en grupos de 10 hembras por jaula.

La muestra vaginal con el fin de llevar un control citológico diario, se obtuvo, introduciendo en el orificio vaginal un gotero de diámetro reducido con una gota de solución salina estéril, al 0.9% y, extrayendo el contenido con una suave succión; el fluido se llevó a una lámina portaobjetos, se coloreó con azul de toluidina al 0.1% y se observó al microscopio en fresco (15).

## **3. PARTE EXPERIMENTAL.**

Los animales fueron sometidos inicialmente a un período de adaptación por 15 días, al cabo de los cuales se inició la observación del ciclo estral normal, mediante citología vaginal diaria durante otros 15 días, efectuándose la toma de la muestra a la misma hora cada día.

La siguiente etapa comprendió la administración del extracto, durante la cual se observaron las alteraciones provocadas sobre el ciclo estral. Estas observaciones se continuaron por 15 días adicionales después de suspender la administración del extracto.

En los experimentos en que así fue necesario, las hembras cuyo ciclo fué regular durante 15 días, se colocaron en presencia del macho en su período de celo a calor (estro); mediante un frotis vaginal se detectó la presencia de espermatozoides en vagina o la aparición del tapón vaginal, considerando esto como ocurrencia de coito. Durante los 19 días siguientes se observaron y pesaron diariamente hasta el final de la gestación.

### **III. RESULTADOS Y DISCUSION**

#### **1. ENSAYOS FARMACOLOGICOS PRELIMINARES**

##### **1.1. Identificación de los estados del ciclo estral**

El reconocimiento del estado estral del ratón fue fundamental para el desarrollo de este trabajo. Inicialmente se observó la evolución del ciclo estral en un grupo de 10 hembras para aprender a diferenciar las fases del ciclo y su duración, mediante citología vaginal diaria (15).

De los resultados observados, se puede deducir que para ratones normales en el medio ambiente y condiciones de trabajo, el ciclo estral oscila entre 5 y 6 días y presenta 5 fases diferenciables mediante citología vaginal, que son: diestro, con una duración de 24 horas; proestro de 12 a 24 horas; estro temprano de 12 a 24 horas; estro o calor de 24 a 48 horas y post-estro de 24 horas aproximadamente. Estos resultados concuerdan con los reportados por la literatura (15).

##### **1.2. Vías de administración y dosis útiles.**

Con el fin de escoger la vía de administración más adecuada y la dosis útil mejor tolerada por cada vía, se ensayó el extracto acuoso obtenido por el método mencionado. Por vía oral se ensayaron en el agua de bebida, concentraciones entre 1 y 50 gramos del material seco en 100 ml de agua correspondientes a dosis promedio entre 1.6 y 83.33 g/kg de peso ratón, sin observarse efectos tóxicos en un período de 15 días; se observaron disturbios claramente apreciables en la evolución del ciclo estral.

Por vía intraperitoneal se ensayaron dosis desde 0,3 hasta 6,6 g/kg de peso, encontrándose efectos letales a dosis mayores de 1,6 g/kg; mientras que dosis de solo 0,25 g/kg altera el ciclo estral sin toxicidad aparente en un período de 15 días.

#### **2.- EXPERIMENTOS ESPECIFICOS**

##### **2.1. Alteraciones en el ciclo estral causadas por la administración de una dosis única en las diferentes fases del ciclo.**

**En vista de que en los ensayos preliminares se observó que la administración del extracto acuoso de la planta alteraba el ciclo estral, se decidió medir el efecto que una dosis única intraperitoneal de 0.25 g/kg aplicada durante cada una de las fases, ocasionaba sobre el ciclo estral, para determinar si la fase en la cual se administraba la dosis influía en el efecto ya observado. Se descartó en este ensayo la utilización de dosis única por vía oral ya que no se obtuvo ninguna respuesta.**

**En la figura 1 se observa que los grupos de hembras inyectadas con una dosis única en las fases del proestro, estro temprano, estro y postestro, no mostraron alteraciones en los ciclos estrales que tuvieran diferencia significativa en relación a los grupos control correspondientes.**

En los grupos experimentales a los que se administró una dosis única en diestro, se observaron alteraciones en el ciclo estral, consistentes en un alargamiento de esta fase y ciclos posteriores irregulares; no se detectó ningún tipo de disturbios en los controles.

## **2.2. Alteraciones en el ciclo estral causadas por la administración de dosis diarias [durante 15 días] por vía intraperitoneal y por vía oral.**

De acuerdo al plan experimental se observaron los efectos que la administración diaria del extracto ocasionaba sobre el desarrollo de los ciclos estrales. En vista de que los resultados de los experimentos anteriores sugirieron que la dosificación en diestro causaba evidentes disturbios, se decidió iniciar la dosificación diaria intraperitoneal en esta fase.

### **2.2.1. Administración por vía intraperitoneal.**

Para la administración diaria por vía intraperitoneal se estudiaron un total de 28 hembras, repartidas en tres replicaciones de 9, 10 y 9 cada una.

Se presentaron disturbios en el 75.9% de las hembras en tratamiento, las alteraciones consistieron en estros que duraron mayor tiempo de lo normal y ligera prolongación del diestro en algunos casos; mientras que solo se presentaron alteraciones de tipo variable en el 19.4% de las hembras control.

Una vez suspendida la dosificación, se continuaron las observaciones sobre los ciclos estrales, para determinar los posibles efectos residuales. El grupo de hembras tratadas presentó disturbios 15 días después de suspender la administración.

### **2.2.2. Administración por vía oral**

Se administró el extracto acuoso como agua de bebida a un total de 20 hembras divididas en tres replicaciones. Todas las hembras pre-

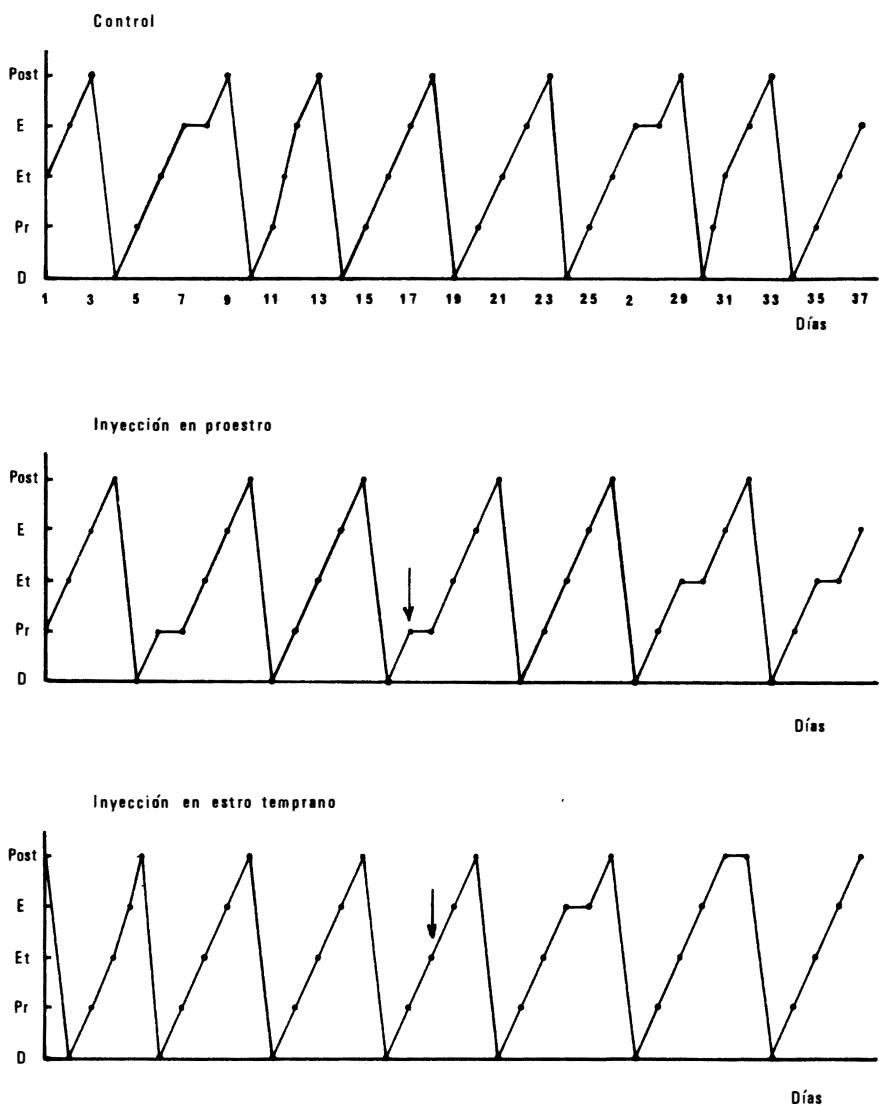
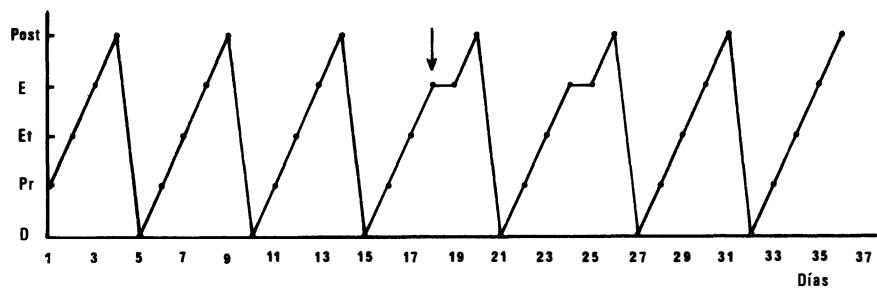
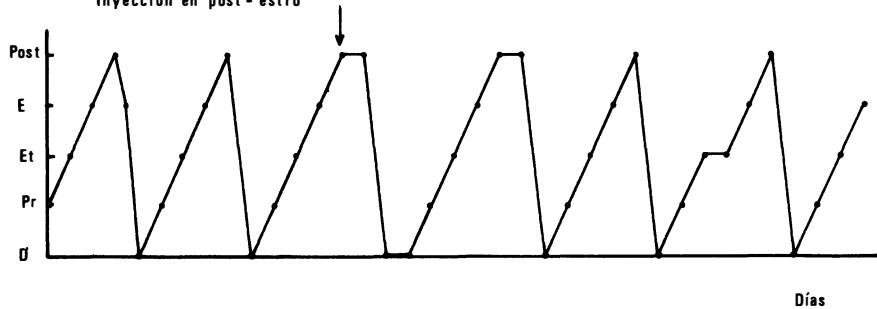


Fig. 1. Alteraciones típicas sobre el ciclo estral causadas por la administración de una dosis única intraperitoneal de *Helicteres baruensis* en cada fase del ciclo.

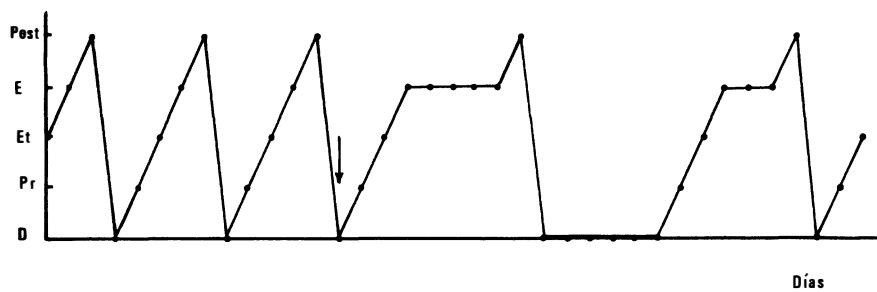
Inyección en estro



Inyección en post-estro



Inyección en diestra



↓ Administración de la inyección.

Fig. 1. (Cont.)

sentaron alteraciones en sus ciclos, consistentes en largos períodos de estro y de diestro.

En los grupos controles, de las 23 hembras tratadas solamente 2 presentaron alteraciones en sus ciclos durante el tiempo de tratamiento y después de éste.

La mayoría de las hembras en los grupos experimentales tuvieron normalidad en sus ciclos después de 15 días de suspendido el tratamiento.

Puede deducirse que la dosificación diaria de *Helicteres baruensis* ya sea por vía intraperitoneal o por vía oral causa alteraciones en el ciclo estral, consistentes en una mayor duración del estro y del diestro; estas alteraciones son estadísticamente significativas, ya que el 75% de las hembras tratadas por vía intraperitoneal y el 96.3% de las tratadas por vía oral las presentaron, en tanto que se observaron alteraciones variables en solo el 19.2% en los grupos controles por vía intraperitoneal y el 10.3% por vía oral. La figura 2 tipifica el comportamiento descrito.

### **2.3. Alteraciones de la receptividad y de la fecundidad causadas por la administración de dosis diarias por vía intraperitoneal y por vía oral.**

Habiéndose encontrado que la administración del extracto prolongaba el estro y el diestro, con aparición de calores esporádicos, se consideró necesario determinar si en estos períodos de calor las hembras eran receptivas al macho y en caso de ser así, comprobar su fertilidad.

Se inició la administración del extracto por vía intraperitoneal y por vía oral, al cabo de ocho días se comenzó el apareo al aparecer el calor; se midió el tiempo transcurrido desde la aparición del primer calor y el día cuando se observaron espermatozoides en la vagina, se consideró esto como el día 1 de la posible gestación y a partir de este día y hasta el día 19 post-coito, no se administró el extracto, continuando el control diario de peso; al finalizar la gestación se sacrificaron las hembras para determinar el número de crías.

#### **2.3.1. Administración por vía intraperitoneal.**

Se trataron 15 hembras divididas en dos replicaciones de 7 y 8 cada una.

En cuanto a la receptividad no se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > .05$ ) respecto a los controles. Tampoco en cuanto al tiempo transcurrido entre la aparición del calor (después de ocho días de tratamiento) y la observación de los espermatozoides en la vagina.

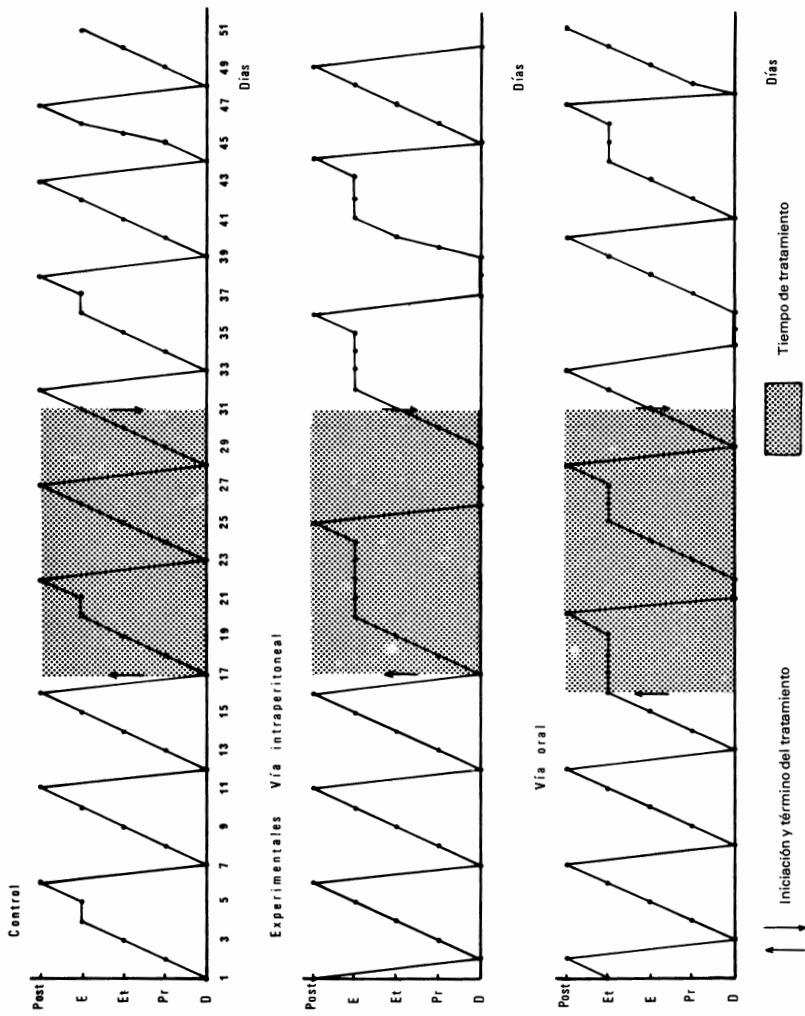


Fig. 2. Alteraciones típicas sobre el ciclo estrial causadas por la administración de dosis diarias de *Helicetes barunensis*.

El porcentaje de receptividad por parte de los grupos experimentales fue del 93.3% en promedio y el de los grupos controles del 100%.

Por el contrario, la fertilidad fue el 40.0% para los grupos experimentales en relación al 93.3% para los grupos controles. Si bien es cierto que el promedio de crías de los grupos experimentales es menor ( $p < .05$ ) que el de los grupos controles, no hay diferencia significativa en los promedios de crías por animal, es decir, que dicha diferencia la generan las hembras que en el grupo experimental no gestaron.

### **2.3.2 Administración por vía oral.**

el experimento se realizó mediante tres replicaciones de 8, 9 y 8 animales para los grupos experimentales y de 8, 7 y 10 para los grupos controles.

El tiempo promedio de apareamiento para los grupos experimentales fue de 16.2 días y de 5.5 días para los controles, correspondiendo a una diferencia significativa ( $p < .01$ ).

La receptividad se vió disminuida en los grupos experimentales, siendo del 76.0%, en tanto que fue total en los controles ( $p < .01$ ).

El promedio de preñez para los grupos experimentales fue de un 36.0%, en tanto que fue de un 96.0% para los controles. A pesar de que el número de crías por animal gestante no difirió estadísticamente entre los del grupo experimental y los del grupo control, hubo una disminución significativa entre los promedios de los grupos ( $p < .05$ ). El comportamiento típico de los animales bajo este experimento se muestra en la figura 3.

### **2.3.3. Alteraciones causadas por una segunda administración diaria del extracto, por vía intraperitoneal.**

Se consideró necesario determinar el efecto de una segunda administración del extracto de la planta a grupos de hembras ya tratadas y después de un período de descanso de 15 días. De esta manera se pretendía observar la efectividad o resistencia inducida, que tal extracto pudiera causar.

Se trató un grupo de 9 hembras, las alteraciones de sus ciclos estrales, presentadas durante el primer tratamiento, fueron en todo similares a las descritas en el numeral 2.3.1. Cuando la mayoría de las hembras ciclaban normalmente 15 días después de suspendida la administración, se inició el nuevo tratamiento.

Solamente el 66.6% de las hembras tratadas fueron receptivas a macho, frente a un 90% de los controles. El tiempo transcurrido para aparearse fue mayor en las hembras tratadas ( $p < .05$ ), pero el promedio

**de veces en estro y con macho, no presentó diferencia significativa ( $p > .05$ ).**

**La fecundidad** se vió notablemente disminuída, mientras que un ~~80.0%~~ de las hembras de control tuvieron una gestación normal, no ~~se presentaron~~ casos de preñez en el grupo tratado ( $p < .01$ ).

#### **2.3.4. Alteraciones causadas por la segunda administración diaria del extracto por vía oral.**

Por vía oral se estudiaron 9 hembras frente a un grupo control de igual número. El tiempo promedio de veces en estro y con macho no presentó diferencia significativa ( $p > .05$ ).

El 88.8% de las hembras control presentaron una gestación **normal**, frente a un 44.4% de las hembras tratadas. El promedio de **crías** por grupo presentó diferencia significativa ( $p < .05$ ).

Como se puede observar en este ensayo, el efecto tanto por vía **intraperitoneal** como por vía oral fué el mismo, durante el primero y segundo tratamiento, por lo cual se deduce que el extracto no indujo tolerancia.

La figura 4 muestra el comportamiento típico de las hembras bajo este experimento.

#### **2.4. Alteraciones causadas por la administración del extracto acuoso por vía oral, desde el día 1 hasta el día 19 post-coito y desde el día 10 hasta el día 19 post-coito.**

Uno de los aspectos investigados fué si el descenso de la fertilidad observado cuando se administra el extracto hasta el momento de la cópula, se debía a un efecto sobre las primeras horas, después del coito (sobre la prefertilización, el transporte del huevo, nidación, etc.), por acción residual del principio activo de la planta.

Con este fin se tomaron hembras desde el momento en que se comprobó la cópula para someterlas a tratamientos por vía oral y observarlas hasta el día 19 post-coito. Durante este ensayo se pesaron a diario los animales gestantes y se observaron los fetos a término para detectar alteraciones en su desarrollo y crecimiento.

Se trataron 14 hembras desde el día 1 post-coito hasta el día 19, con una dosis promedio de 12.16 g/kg. Al mismo tiempo se utilizó un grupo control de 13 hembras.

Solamente el 42.8% fueron fértiles en el grupo experimental, en tanto que alcanzó un 84.5% en el grupo control. El promedio de crías por animal muestra que hay una diferencia estadísticamente signifi-

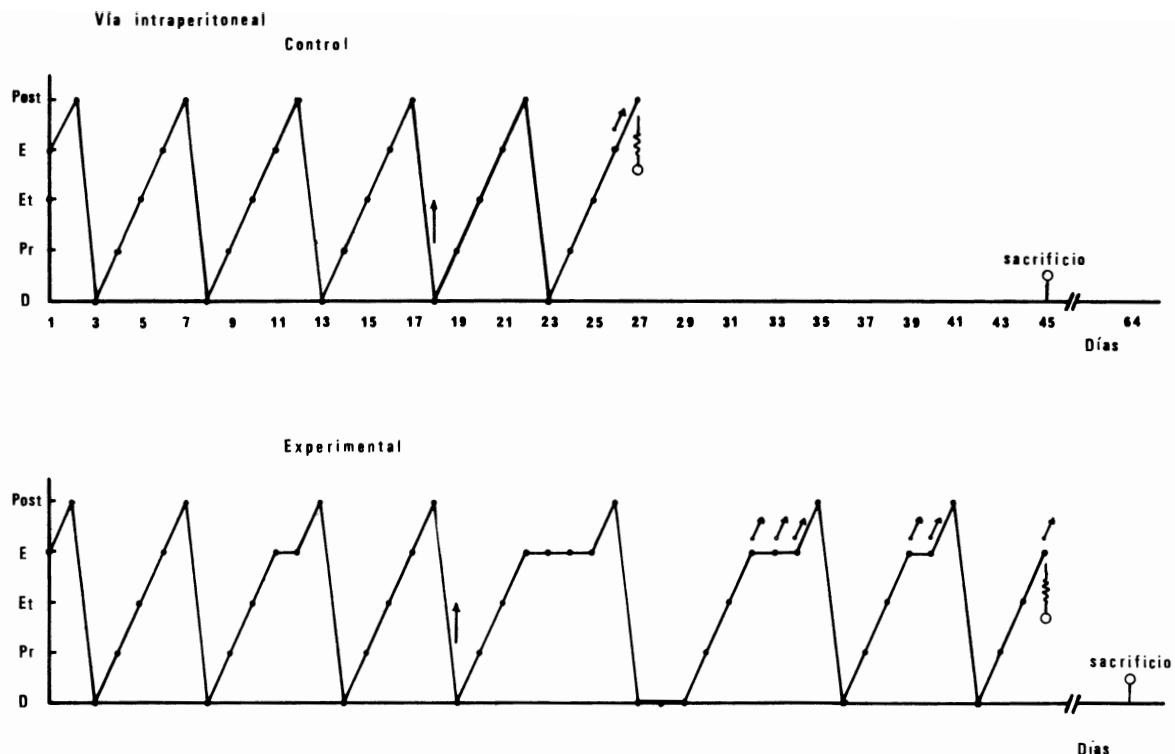


Fig. 3. Alteraciones típicas de la receptividad y de la fecundidad causadas por la administración de dosis diarias de *Helicteres baruensis*.

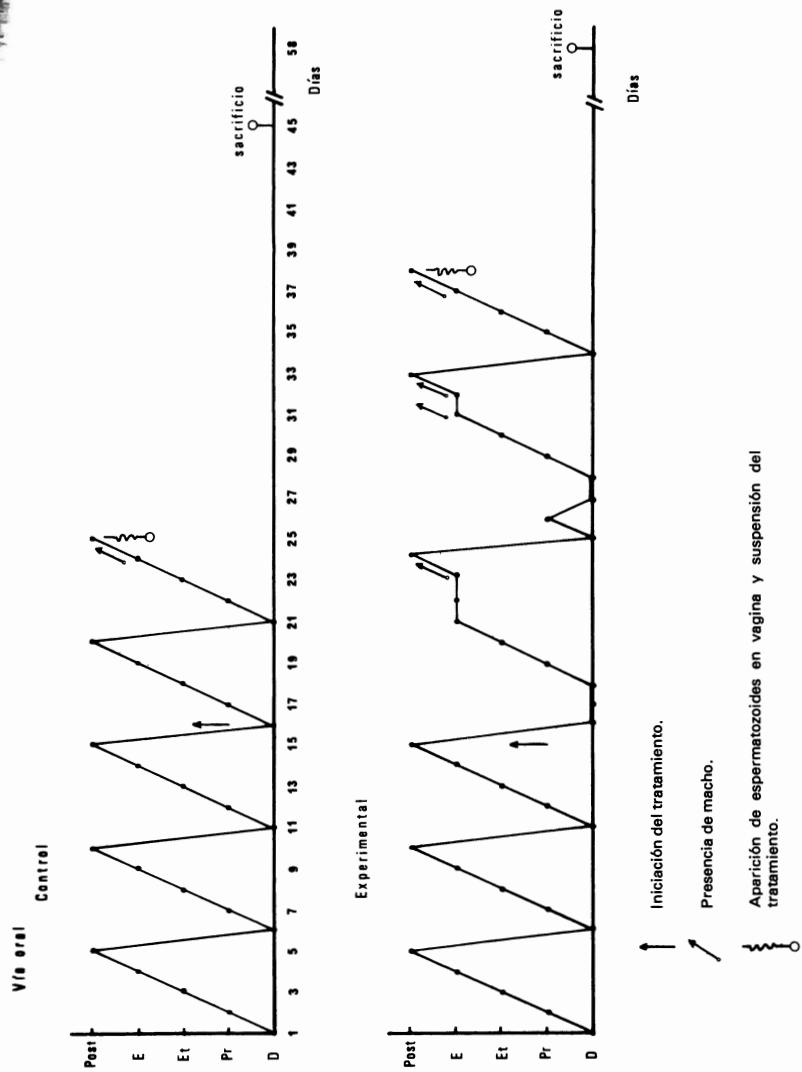


Fig. 3. (Cont.)

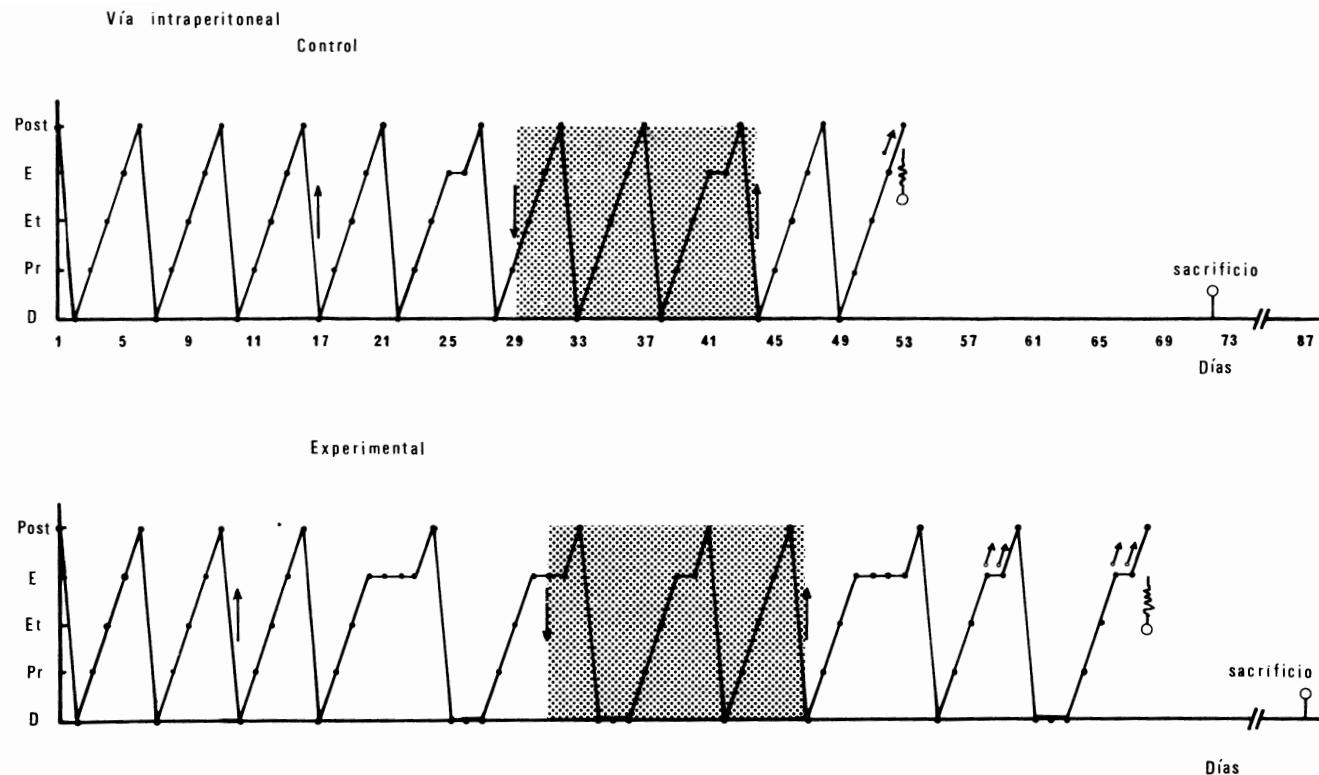


Fig. 4. Alteraciones típicas de la receptividad y de la fecundidad durante una segunda administración diaria de *Helicetes baruensis*.

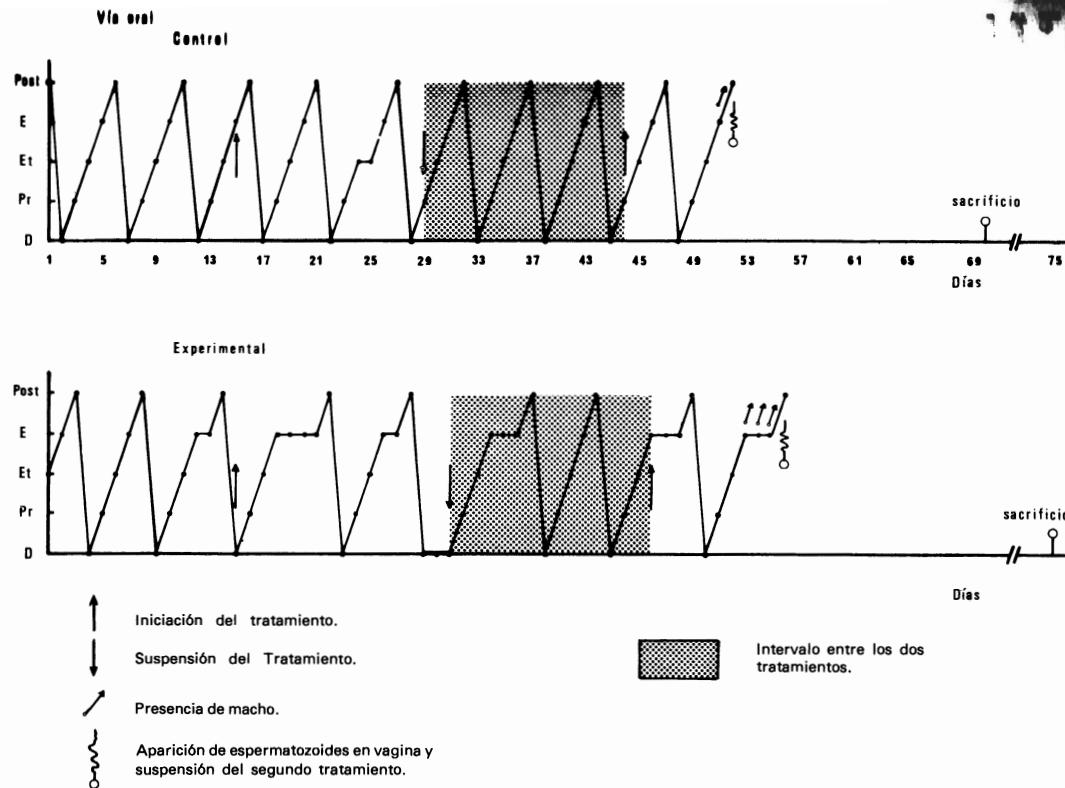


Fig. 4. (Cont.)

cativa ( $p < .05$ ), siendo de 3.64 crías para las hembras experimentales y de 7.92 para los controles.

Para las tres repeticiones en que se condujo el experimento del día 10 hasta el día 19 post-coito, se observó que todos los animales tratados y los de control dieron cría. Los promedios de cría por ratón no difirieron significativamente, como tampoco el promedio total por grupo ( $p < .05$ ). Se hace evidente que el descenso en la fertilidad en el primer experimento (del día 1 al 19), fue ocasionado, en los primeros días de la gestación, por impedimento de la fertilización, por alteración en el transporte del huevo o por interferencia con la implantación.

Todo esto puede ser ocasionado por un alto contenido de estrógenos en la planta. No se observó efecto abortifaciente, ni alteraciones en el desarrollo de los fetos.

## 2.5. Estudio histológico

A fin de determinar los posibles efectos teratogénicos y las alteraciones en los órganos reproductores de las hembras en tratamiento, se decidió estudiar histológicamente un grupo de hembras tomadas al azar de cada experimento realizado. Las muestras de los diferentes órganos (ovario, oviducto, útero y fetos gestados) fueron fijados en formalina buferizada al 10% y coloreada con hematoxilina-eosina según técnica establecida en el Laboratorio de Histopatología del ICA-LIMV (16).

En los grupos de hembras tratadas con dosis diarias del extracto por vía oral e intraperitoneal (experimento 2.2.); el cuadro microscópico de los ovarios muestra efectos progestacionales, sin embargo el cuadro uterino muestra efectos estrogénicos (vascularización, altura epitelial, edema, etc.) que en este caso estarían siendo ocasionados por la presencia de esteroides con acción hormonal, probablemente existentes en la planta. De esta manera se tendría un estado anovulatorio por competencia progesterona-estrógenos, similar al que se obtiene por la administración oral de ambas sustancias.

En las hembras tratadas desde el día 1 hasta el día 19 post-coito (experimento 2.4.), la apariencia microscópica del endometrio hace suponer que hubo una implantación temprana, con posterior muerte del embrión y reabsorción del mismo. Se puede concluir que la administración del extracto puede causar muerte de los embriones implantados, aunque es probable también, que actúe interfiriendo con la implantación del huevo, o en los primeros estados post-fertilización.

Por la evaluación de los fetos a término, tanto en la administración del extracto desde el día 1 hasta el día 19, como desde el día 10 hasta el día 19 post-coito, se puede concluir que el extracto no interfiere con el desarrollo fetal, así como tampoco provoca alteraciones en los órganos fetales.

## 2.6 Estudio Toxicológico.

Durante el desarrollo de los experimentos anteriormente descritos se vigiló la aparición de cualquier síntoma de efectos colaterales causados por los tratamientos sobre los animales, incluidos los controles.

Se determinó la DL50 (Dosis Letal 50) utilizando un extracto acuoso al 5% del material vegetal seco, el cual se administró por vía intraperitoneal.

El estudio toxicológico no demostró que el extracto de la planta ejerciera efectos colaterales tóxicos a dosis menores de 0.400 g/kg por vía intraperitoneal y de 83.3 g/kg por vía oral (extracto al 50%).

Se encontró que la dosis letal 50 (DL50) fue de 1,52 g/kg de los principios solubles del fruto seco de la **Helicteres baruensis**. (Fig. 5).

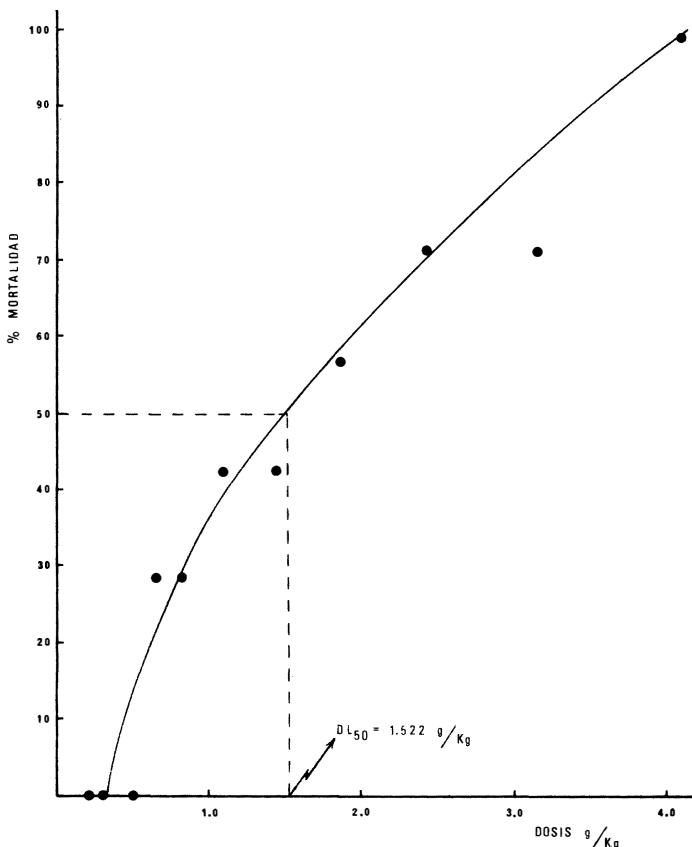


Fig. 5. Curva Dosis- Respuesta para *Helicteres baruensis*

## 2.7. Medida de la actividad estrogénica del extracto por competencia protéica.

El estudio de la actividad estrogénica del extracto se realizó para determinar si exhibía alguna actividad estrogénica que ayudará a aclarar los mecanismos de acción que causan los efectos observados.

Este estudio se llevó a cabo en el Instituto de Asuntos Nucleares (IAN), basándose en las técnicas desarrolladas por Koreman en 1968 y Corker Exley en 1970 y, en la comprobación hecha por Gil A. en Colombia (17, 18, 19), de que los citosoles de útero de coneja exhiben una afinidad de enlace por cualquier tipo de sustancia estrogénica. Se procedió a medir el grado de desplazamiento que los extractos acuosos al 5% y 10% de la planta, ejercieron contra el 17-beta- estradiol marcado, de los sitios de unión con los citosoles de útero de coneja, obtenidos a partir de tejidos frescos por ultracentrifugación.

La radioactividad desplazada fue medida contra una curva de calibración construida con concentraciones crecientes de 17-beta-estradiol frío contra una actividad constante de 17-beta estradiol marcado. La radioactividad de la fracción ligada al citosol se midió en un contador Beckman de centelleo líquido, la fracción libre o desplazada se retiró del sistema por adsorción sobre carbono-dextrano y posterior centrifugación.

La actividad estrogénica encontrada para la **Helicteres baruensis** fue de 0.180 mcg/ml y de 0.130 mcg/ml de esteroideos, expresados como 17-betaestradiol, para concentraciones del 10 y del 5% respectivamente.

## IV. CONCLUSIONES

El presente estudio sobre los disturbios causados por **Helicteres baruensis** (tuercemadre) sobre la reproducción del ratón, da origen a las siguientes conclusiones:

1. El extracto acuoso de la **Helicteres baruensis** administrado por vía intraperitoneal y por vía oral, altera el ciclo estral de la ratona.

La administración de una dosis única (equivalente a 0.25 g/kg del fruto seco de la planta), varía en su efecto según la fase del ciclo cuando se inyecte (diestro, proestro, estro temprano, estro o post-estro), siendo más marcadas las alteraciones al inyectarse durante el diestro.

3. La administración de dosis continuas por vía intraperitoneal o por vía oral, causan disturbios en el ciclo estral que se prolongan hasta por tres ciclos después de suspendido el tratamiento y que se caracterizan por un alargamiento de las fases del estro y del diestro.

4. La receptividad sexual no se vió afectada por dosis contínuas por vía intraperitoneal, pero sí por vía oral. La fecundidad disminuyó en un 60% por vía intraperitoneal y en un 64% por vía oral: El estudio histológico de las hembras con evidencia de cópula y que no gestaron sugiere un efecto anovulatorio provocado por una acción estrogénica de la planta.
5. No se observó resistencia inducida de los animales a los principios activos de la planta, después de un primer período de tratamiento por tres ciclos.
6. La administración del extracto acuoso de la planta en el post-coito (día 1 al 19) causa una evidente disminución de la fertilidad, debido probablemente a un impedimento en la implantación, por modificación de las condiciones uterinas o por aumento en la motilidad del oviducto.
7. La administración del extracto de la planta en el post-coito (día 10 al día 19) no afecta la fertilidad, ni ejerce efectos abortifacientes ó teratogénicos; esto confirma en parte que la interferencia con la fertilidad ocurre en los primeros días de la preñez, o antes.
8. El extracto acuoso de la planta presenta actividad estrogénica "in vitro", medida por competencia por citosoles del útero de coneja, contra estradiol radioactivo.
9. Los efectos observados sugieren que la ***Helicteres baruensis*** presenta actividad estrogénica "in vitro" e "in vivo" y permiten deducir la existencia en esta planta de sustancias con efectos antifertilizantes prolongados y relativamente libres de efectos colaterales indeseables.

## RESUMEN

Las informaciones populares han demostrado que la ***Helicteres baruensis*** ha sido utilizada como anticonceptivo por algunos grupos indígenas y campesinos.

El presente estudio pretende averiguar, si esta planta ejerce realmente un efecto antifertilizante, estudiando los disturbios sobre el ciclo estral, la receptividad sexual, la fecundidad y la gestación del ratón hembra.

Se comprobó que el extracto acuoso de los frutos de la planta, ocasiona un descenso notorio en la fecundidad y altera el ciclo estral sin mayores efectos tóxicos. Se demostró además actividad estrogénica "in vitro" e "in vivo".

## SUMMARY

Informations from the people have shown that the fruits of **Helicteres baruensis** is used as contraceptive by some native groups and peasants.

The present work showes if this plant really has an antifertility effect, by study of the effects on the oestrus cycle, the sexual receptivity, the fertility and the pregnancy of the female mouse.

The water extract of the fruits of this plant causes an important decrease of the fertility and also alters the oestrus cycle.

It does not exhibit toxic effects, but it showes estrogenic activity "in vitro" and "in vivo".

## BIBLIOGRAFIA

1. Garcia, H., Flora Medicinal de Colombia, Botánica Médica, Tomo I, Instituto de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 1975.
2. IBID, Tomo II
3. IBID, Tomo III.
4. Bengoa, A.M. Aragón, S.J., Estudio microscópico de malformaciones congénitas producidas por perejil (*Petroselinum sativum*), XII Congreso de la Asociación Colombiana de Ciencias Biológicas, Santa Marta, 1977.
5. Farnsworth, N.R., Bingel, A.S., Cordell, G.A., Crane, F.A., and Fong, H.S., Potential value of plants as sources of new antifertility agents I, Journal of Pharmaceutical Science 64, 4, 583, 1975.
6. Farnsworth, N.R., Bingel, A.S., Cordell, G.A., Crane, F.A., and Fong, N.S., Potential value of plants as sources of new antifertility agents II, Journal of Pharmaceutical Science 64, 5, 717, 1975.
7. Farnsworth, N.R., Bingel, A.S., Cordell G.A., Crane, F.A., and Fong, N.S., Potential value of plants as sources of new antifertility agents I, Journal of Pharmaceutical Science 64, 4, 718, 1975.
8. IBID, 734-735.
9. Bickoff, E.N., Rooth, A.N., Lyman, R.L., Livingston, C.R., Thompson., Coumestrol a new estrogen isolated from forage crops, Science 126, 1957.

10. Lindsay, D.R., Metabolism of Phytoestrogens in sheep, Aust. Vet. J. 46, 219, 1970.
11. Osawwa, S., Niigata, I.L., Rabbit ovulating extracts from *Lycium chinense*, Chem. Abstr. 71, 19258 c, 1969.
12. Farnsworth, N.R., Bingel, A.S., Cordell, G.A., Crane, F.A., and Fong, H.S., Potential value of plants as sources of new antifertility agents II, Journal of Pharmaceutical Science 64, 5, 737, 1975.
13. Garcia, H., Flora Medicinal de Colombia, Botánica Médica, tomo I, Instituto de Ciencias Naturales, Universidad Nacional, Bogotá, 1975, 117.
14. IBID, tomo II, 137-139.
15. Roberts, R., The mouse its reproduction and Development, Burgess publishing Company, Minneapolis, 1968, 38, 42.
16. Journal of Histopathology Staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology, Third edition, edited by Lee G. Luna, Mac-Graw Hill Book Company, New York, 1960.
17. Corker, C.S., Exley, D., Naftalin, F., Assay of 17-beta estradiol by competitive protein, binding methods, Acta Endocrinologica Supl. 147, 305, 1970.
18. Koreman, S.G., Radio-Ligand binding assay of specific estrogen using a soluble macromolecule, J. Clin. Endocrinology, 28, 127, 1968.
19. Carpintero, M., Sánchez, P., Determinación de 17-beta estradiol en plasma periférico de ganado vacuno sometido a temperaturas ambientales de 12 a 18°C y de 19 a 44°C, Tesis Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 1976.