

## \*\*\*CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA SPONDIAS CYTHEREA SONNER

- \* ISABEL CRISTINA FORERO B.
- \* CAROLINA GONZÁLEZ R.
- \*\* JORGE OLARTE C.

### INTRODUCCION

*La historia del ser humano está íntimamente relacionada con las plantas. Los frutos, las hojas, las raíces, las cortezas o las plantas enteras han sido indispensables para su alimentación, su vestido y en forma muy específica para el tratamiento y prevención de sus enfermedades.*

*Seguramente, a los pueblos primitivos el empleo de las plantas que hoy conocemos como medicinales les permitió las primeras observaciones que condujeron al conocimiento de la fisiología porque su administración generaba comparaciones y comprobaciones del tipo causa-respuesta; en otras palabras, relacionaban los efectos de las plantas con el funcionamiento de ciertos sistemas y las modificaciones de determinados fenómenos.*

*Resultan de interés las plantas medicinales que en muchas poblaciones, entre ellas las indígenas, se emplean o se han empleado tradicional y empíricamente desde tiempos inmemoriales, para tratar de modificar los fenómenos de la reproducción. En efecto, son muchas*

- 
- \* Estudiantes de Tesis.
  - \*\* Profesor Asociado - Departamento de Farmacia.
  - \*\*\* Este trabajo hace parte de un programa sobre plantas medicinales de la Flora Colombiana, copatrocinado por Colciencias.

*las especies vegetales preconizadas como abortivas, esterilizantes, fecundizantes, contraceptivas y antihemorrágicas uterinas, que la medicina folclórica utiliza. No podemos negar que muchos resultados de este uso empírico parecen ciertos y valederos y ello hace imperioso su estudio científico.*

*Las plantas con posible actividad anticoncepcional presentan características de mucho interés y nos ha parecido que la *Spondias cytherea sonner*, planta distribuida ampliamente en el territorio colombiano y utilizada por las indias Tikunas (Amazonas-Colombia), durante el período menstrual, con el fin de controlar la fertilidad, reúne condiciones excepcionales para evaluar experimentalmente su capacidad antifertilizante.*

*Este trabajo pretende comprobar la actividad que la planta presenta en relación con la fecundación y reconocer los principios activos presentes en la corteza de la misma.*

## 1 — CONTROL FISIOLÓGICO DE LA FERTILIDAD

Todas las especies animales, incluyendo al hombre, realizan un control fisiológico de su fertilidad, mediante el empleo de mecanismos bastante complicados, contribuyendo con ello al mantenimiento de un equilibrio de sus funciones vitales.

En el hombre existen períodos alternos de fertilidad e infertilidad; tanto la ovulación como la espermatogénesis no ocurren antes de la pubertad y en la mujer la ovulación se presenta durante cada ciclo menstrual, se suspende enteramente durante la preñez y aparece, eventualmente, durante la lactancia.

Durante el período reproductivo cada individuo presenta un balance equilibrado de producción de células germinativas, de aspermia o de anovulación y luego retorna a la producción normal. En caso de que se lleve a cabo la reproducción, se pueden presentar cambios específicos y secuenciales a nivel de la pituitaria, del ovario, del testículo, de los oviductos, del útero y de la vagina.

## 2 — CONTROL DE LA FERTILIDAD

Los agentes y/o métodos que se aprovechan para el control de la fertilidad pueden agruparse, en términos generales, como sigue: hor-

monas, antihormonas, antienzimas, cuerpos inmunes, medios modificados, organismos simbióticos, factores dietéticos, agentes especiales, estímulos nerviosos, método del ritmo (detección de la ovulación) y métodos quirúrgicos y no quirúrgicos. (1, 2, 3, 4, 5).

### 2.1 *Hormonas.*

La administración de agentes hormonales puede controlar la fertilidad ya que ellos actúan inhibiendo la secreción de gonadotropinas hipofisarias, bloqueando el crecimiento folicular, la ovulación o la espermatogénesis (1, 6, 7, 8, 9).

Parece que los efectos de los estrógenos y de la progesterona son aditivos con respecto a la inhibición de la secreción de la hormona gonadotrópica, ya que se requieren muy pequeñas cantidades de estos agentes para lograr el efecto deseado (10, 11, 12, 13).

Los estrógenos actúan en forma esencialmente fisiológica, suprimiendo la fase luteínica del ciclo e induciendo la otra fase, lo cual no es anormal para el desarrollo del embrión. Se ha demostrado que cada proceso que ocurre durante el ciclo menstrual de los primates, concuerda con el control hormonal y es probable que los factores que gobiernan la implantación del huevo fertilizado sean similares en la mujer y en los animales inferiores (14, 15, 16, 17).

Los estudios de los efectos de los estrógenos sobre la citología de la pituitaria y sobre su función muestran una reducción en el contenido gonadotrópico de la misma; además, el porcentaje de basófilos se incrementa en relación directa a la concentración de estrógeno. Esto evidencia la función de dichas células para la secreción de gonadotropinas (18, 19, 20).

Los experimentos realizados con animales de diferentes especies, a los cuales se les ha administrado progesterona en diferentes etapas de su ciclo estrol, muestran que ésta inhibe la liberación de la LH, previene la implantación, el calor y la ovulación y produce una presión marcada de la fertilidad. En la especie humana previene la menstruación y provoca ciclos anovulatorios (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31).

Las combinaciones de progestina-estrógeno se emplean con mucha frecuencia para impedir la concepción y su empleo ha tenido éxito notable (6, 14, 15, 32, 33).

## 2.2 *Antihormonas.*

Las hormonas de la hipófisis anterior por ser de naturaleza protéica, cuando son de especies distintas (heterólogas) actúan como antígenos. La formación de antihormonas constituye un grave inconveniente en la terapia hormonal, pues las hormonas van perdiendo efectividad con las inyecciones repetidas (34, 35, 36, 37).

## 2.3 *Antienzimas.*

Se han realizado estudios tratando de establecer la relación existente entre las hormonas y las enzimas; los cambios en la concentración de enzimas, que ocurren en los tejidos y los órganos bajo la influencia de las hormonas y de los valores enzimáticos de órganos y organelos, podrían interpretarse en función de los niveles enzimáticos de los mismos (38).

En el proceso reproductivo están incluidas muchas enzimas y como es sabido pueden desarrollarse antienzimas que romperían la cadena reproductiva; de esta forma actúa la hialuronidasa, enzima protéica que tiene la propiedad de hidrolizar los mucopolisacáridos y que se encuentra en los tejidos de los mamíferos (testículo, bazo y piel) y en las bacterias.

## 2.4 *Cuerpos inmunes.*

Se han ensayado varios métodos de inmunidad pasiva y activa para controlar la fertilidad. La información corresponde a las antihormonas mencionadas anteriormente; es evidente que los cuerpos inmunes pueden actuar antagonizando las gonadotropinas, pero su aplicación constante podría producir una secreción hipofisiaria que no sería aplicable desde ningún punto de vista (1).

La mayoría de los trabajos relacionados con el control de la fertilidad, han utilizado los principios de la inmunidad activa. Cerca de la mitad de los estudios se han realizado en humanos y se han desarrollado técnicas inmunológicas con machos, tratando de reducir la efectividad del esperma (39).

## 2.5 *Modificación del medio.*

El fluido uterino es complejo y sus requerimientos para la reproducción son específicos; favorece el transporte del esperma y mantiene el blastocisto por un período limitado.

Se ha observado que hacia la mitad del ciclo humano aumenta el mucus cervical incrementándose la cantidad de células, el contenido de agua y la fluidez; al mismo tiempo hay un aporte de carbohidratos y particularmente de aminoácidos; debido a estas condiciones, el esperma depositado en la vagina encuentra un medio propicio para su nutrición y migración a través del mucus cervical. Estas condiciones son consecuencia de la acción estrogénica (40).

Las posibilidades de modificación del mucus cervical para el control de la fertilidad son muy grandes y los cambios producidos en este complejo fisiológico pueden reducirla (41).

### 2.6 *Organismos simbióticos.*

Los estudios bacteriológicos de la vagina y del útero muestran que estos organismos pueden ser responsables de la infertilidad. El tratamiento con antibióticos trae como consecuencia la preñez por eliminación de ciertas especies bacterianas. Estas observaciones sugieren la posibilidad de que estos organismos puedan ser transmitidos de un organismo a otro, con el propósito de prevenir la concepción (1).

### 2.7 *Factores dietéticos.*

La reproducción se ve afectada por factores dietéticos específicos. Sin embargo, es difícil identificar el sitio de acción ya que la presencia o ausencia de los mismos puede producir modificaciones en diferentes sitios.

Se han estudiado las consecuencias de la inanición en ratas, ratones y humanos encontrándose una reducción de la fertilidad debida, aparentemente, a una simple carencia nutricional (42, 43, 44, 45).

### 2.8 *Agentes especiales.*

Existe un gran número de compuestos no esteroideos útiles en la contracepción, los cuales son potencialmente aplicables para el desarrollo de la segunda generación de contraceptivos.

A mediados de 1950 se iniciaron investigaciones para regular los procesos reproductivos mediante la utilización de sustancias no este-

roidales, las cuales inhibien la fertilidad antagonizando la respuesta del cuerpo a las hormonas estrogénicas. Una característica notable de estos compuestos, a nivel biológico, es que previenen la liberación de estradiol en los tejidos y bloquean la respuesta inducida por las hormonas, sin llegar a producir ningún efecto a nivel uterino (39).

Dentro de estos agentes especiales se encuentran también las prostaglandinas. Desde su descubrimiento (1930) estuvieron vinculadas a la reproducción humana; a finales de 1960 aparecieron los primeros informes que indicaban que la inyección intravenosa de prostaglandinas podría utilizarse para inducir el parto en pacientes embarazadas o para interrumpir el embarazo en su comienzo. Fue en este momento cuando se les dio empleo clínico. Diez años más tarde se intensificaron los estudios demostrándose que podrían llenar los requisitos establecidos como medio ideal para el control de la natalidad (39, 46, 47, 48, 49).

## 2.9 *Efecto antifertilizante de algunas plantas.*

Se conocen muchísimas plantas que han sido utilizadas desde tiempos históricos, en forma de infusiones, con el objeto de controlar la fertilidad. Los trabajos realizados se han basado en la información suministrada por gentes primitivas en lo concerniente a su uso, para el control de la misma. Dicha información no se ha comprobado totalmente ya que se refiere a su empleo folclórico, que se reporta como medicina popular. De todas formas, esta información se utiliza para la investigación de las sustancias responsables de la actividad atribuida. Entre estas plantas podemos mencionar las siguientes: *Lithospermum ruderales*, *Mallotus philippinensis*, *Stevia rebanonana* Bertoni, *Poligonum hyoropiper* L., *Olimum sanctum*, *Butea monosperma*, etc., (50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65).

## 2.10 *Estimulación nerviosa.*

Muchas observaciones clínicas y experimentales indican que los estados emocionales u otros estímulos nerviosos producen cambios en el tracto genital femenino. En ciertas especies se han encontrado factores que actúan por vía nerviosa, induciendo la secreción gonadotrópica e influyendo en la reproducción (1).

### 2.11 Método del ritmo.

Uno de los métodos más interesantes para controlar la fertilidad es el de la ocurrencia rítmica de la ovulación; en la mujer la ovulación ocurre en la mitad del ciclo menstrual y estadísticamente se ha comprobado que la concepción se reduce si el coito no se lleva a cabo entre el noveno y decimoséptimo día, después de iniciada la menstruación (1, 5).

### 2.12. Métodos quirúrgicos y no quirúrgicos.

Entre estos se pueden citar: esterilización masculina, esterilización femenina (ligamento de los túbulos con sus modificaciones), histerectomía, ooporectomía, empleo de anillos intrauterinos, abstinencia y sus variaciones, interrupción del coito, métodos oclusivos, castración por irradiación y otros (3).

## MATERIALES Y METODOS

### 1 — ESTUDIO BOTANICO

La planta objeto de nuestro estudio fue recolectada en Puerto Nariño (Amazonas, Colombia) e identificada como *Spondias cytherea sonner*. El ejemplar se encuentra depositado en el Herbario Nacional Colombiano, I. Cabrera 3017.

El material botánico se clasificó teniendo en cuenta los conceptos de Engler (66) y Cronquist (67).

Las especies de este género son conocidas con el nombre vulgar de "hubo" o "jobo" (Cundinamarca, Valle, Atlántico, Trapecio amazónico, etc.), "jobo de Castilla" (Bolívar), "jobo colorado" y "jobo arisco" (Nariño y Tumaco).

### 2 — ESTUDIO FITOQUIMICO

La corteza de la *Spondias cytherea sonner* se subdividió en pequeños trozos que fueron secados en una estufa con corriente de aire, a 45°C durante 48 horas; posteriormente se sometió a un proceso de molienda en un molino de bolas y se tamizó (tamiz número 20).

### 2.1. *Estudio farmacognóstico.*

Una vez obtenido el polvo determinamos sus características físicas y realizamos el examen microscópico del mismo.

## PRINCIPIOS ACTIVOS SOLUBLES EN AGUA

Veinte gramos del material vegetal molido se sometieron a extracción en caliente, con 100 ml de agua destilada  $\text{pH} = 7.0$  durante 15 minutos. Una vez filtrado se realizaron las siguientes pruebas: acción del cloruro férrico, del reactivo de Felhing, del reactivo de Tollens, del acetato y subacetato de plomo, de los reactivos de alcaloides y ensayos para mucílagos, pectinas y gomas.

### 2.3. *Marcha fitoquímica sistemática.*

Para la realización de esta marcha seguimos las técnicas utilizadas por M. E. Wall y col. y L. Floriani (69).

### 2.4. *Hidrólisis, aislamiento y reconocimiento de saponinas.*

El procedimiento seguido para la extracción de las saponinas se basó en las técnicas empleadas por M. E. Wall y col. Una vez extraídas en forma de acetato, se procedió a su reconocimiento empleando las reacciones con el ácido sulfúrico y la de Lafon, las cuales se utilizan para la investigación cualitativa de los saponósidos en general. Luego para establecer diferenciación entre saponinas triterpénicas y esteroidales, se utilizó la reacción propuesta por Rosenthaler (69).

## 3 — ESTUDIO FARMACOLOGICO

### 3.1. *Selección de los animales de experimentación.*

Para la realización de este estudio utilizamos ratones albinos de cepa I.C.R., procedentes del Instituto Nacional de Salud y de la Empresa Colombiana de Productos Veterinarios S. A., VECOL, con una edad de 8-12 semanas y un peso promedio de 25 g. Los primeros eran vírgenes y los segundos de fertilidad comprobada, con un promedio de 8-12 crías por parto.



El mantenimiento de estos animales requiere de ciertas condiciones especiales: la temperatura debe mantenerse entre 21 y 23°C controlándose la humedad, la luz y el ruido.

Además, empleamos cerdas provenientes del Instituto Colombiano Agropecuario, ICA-Tibaitatá, de raza LANDREX, con 4 meses de edad y un peso promedio de 70 kg. Es importante anotar que antes de ser tratados, habían transcurrido dos ciclos estrales.

### 3.2. *Preparación de los decoctos de la planta.*

Preparamos un extracto acuoso de los principios solubles de la corteza en una concentración del 20% (P/V) y a partir de éste obtuvimos soluciones ponderales de las siguientes concentraciones: 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0 y 10.0%. El extracto inicial se preparó por tres métodos diferentes: percolación, maceración y decocción.

### 3.3. *Distribución y tratamiento de los animales de experimentación.*

Distribuimos los ratones colocando 5 hembras en cada jaula; durante una semana se adaptaron a las condiciones ambientales del laboratorio, al régimen alimenticio, familiarización en cada jaula y al mismo tiempo se determinó el volumen promedio de agua ingesta por jaula. Posteriormente iniciamos el tratamiento administrándoles el extracto acuoso (obtenido por maceración y por percolación) como agua de bebida, por un período de 10 días. Al término de este tiempo se aparearon (colocando dos machos por jaula) cambiándoles el agua de bebida cada tercer día, por la solución acuosa del extracto. Transcurridos 10 días se separaron los machos y se suspendió el tratamiento; las hembras preñadas fueron separadas en jaulas independientes.

Con un segundo grupo de animales realizamos una prueba cruzada: los animales que sirven de control en la primera parte de la experiencia, reciben el tratamiento en la segunda y viceversa. Para este procedimiento utilizamos ratones de ambas cepas (VECOL: 4 hembras por jaula e Instituto Nacional de Salud: 5 hembras por jaula). Una vez terminado el tratamiento y asegurada la preñez, se practicaron autopsias (en la segunda parte del ensayo) para precisar el número exacto de crías y observar el estado de los fetos.

La metodología empleada con las cerdas fue similar a la de los ratones, una vez se adaptaron a las condiciones ambientales detecta-

mos el momento en que entraron en calor y transcurridos 5 días de su comienzo, les administramos durante 11 días consecutivos el extracto acuoso de la planta, en concentración del 20%, como parte del agua de bebida. Entre el segundo y el tercer día del nuevo calor, fueron inseminadas artificialmente y al ciclo siguiente se sacrificaron para observar las posibles variaciones en los órganos reproductores. Para este ensayo utilizamos 6 hembras, dos de las cuales se sometieron a tratamiento.

#### 3.4. *Estudio histopatológico.*

En esta parte del estudio, trabajamos con los ratones provenientes del Instituto Nacional de Salud con el objeto de observar los posibles efectos tóxicos, oxitóxicos, teratogénicos y los cambios efectuados en los órganos sexuales de los animales en tratamiento.

Igualmente aprovechamos las cerdas tratadas para realizar el estudio histopatológico comparativo con una de las hembras controles que también fue sacrificada.

#### 3.5. *Estudio toxicológico.*

El estudio toxicológico lo llevamos a cabo simultáneamente a través de todas las experiencias anteriores; para ello, realizamos el ensayo utilizando el extracto acuoso obtenido por decocción, en concentraciones del 5.0 y 10.0%, administrándolo por vía oral a grupos de 10 ratones, durante un período de 15 días. Dos semanas después del tratamiento se observaron los posibles efectos tóxicos.

Además, procedimos a determinar la  $DL_{50}$  usando el mismo extracto y administrándolo por vía intraperitoneal (i.p.).

## RESULTADOS Y DISCUSION

### 1 — ESTUDIO FARMACOGNOSICO Y FITOQUIMICO

Aunque el presente trabajo corresponde esencialmente al estudio farmacológico de la *Spondias cytherea sonner*, consideramos de importancia conocer los principios químicos presentes en la corteza de la planta, que podrían ser los responsables de la actividad biológica.

El polvo de la corteza de la planta en estudio, es de color marrón oscuro, de olor casi imperceptible y sabor astringente; produce cierta irritación en las mucosas nasales.

Los elementos que lo caracterizan (observados al microscopio) son los siguientes: gránulos de almidón, cristales de oxalato de calcio, grasas en pequeña cantidad, fibras cristalinas, fibras en general, abundantes células pétreas, parénquima esponjoso, tejido lignificado abundante y taninos.

Los ensayos preliminares realizados con el polvo de la corteza nos dieron una idea sobre las posibles sustancias que estaban presentes en ella y mediante las marchas fitoquímicas de Wall y de Floriani confirmamos la presencia de taninos, fenoles, saponinas y esteroides insaturados.

Siendo las saponinas uno de los principios químicos que se encontraron en mayor proporción en la corteza de la planta y debido a que posiblemente posean cierta actividad antifertilizante (70), procedimos a su extracción, purificación y diferenciación, sin orientación suficiente sobre el grupo al cual podrían pertenecer ya que hasta el momento no tenemos conocimiento de algún estudio químico realizado con esta planta.

Basados en las técnicas empleadas por M. E. Wall y col. (69), a partir de 50 g. del polvo de la corteza, obtuvimos 150 mg. de saponinas (en forma de acetato) y las reacciones de diferenciación nos indicaron que no eran esteroideas sino triterpénicas.

## 2 — ESTUDIO FARMACOLOGICO

Con este estudio pretendemos demostrar los efectos de la corteza de la *Spondias cytherea* sonner sobre la tasa de reproducción y la ovulación; además, deseamos conocer cuán tóxica y teratogénica es la planta.

Determinamos el volumen promedio de agua ingerida diariamente por los roedores, para calcular las dosis de polvo seco administradas.

Realizamos un primer ensayo utilizando el extracto de la corteza de la planta obtenido por maceración, para observar los efectos del mismo sobre la tasa de reproducción (ver resultados en la Tabla número I).

## TABLA NUMERO I

## TASA DE REPRODUCCION EN ROEDORES

(Primer ensayo)

| Ratón<br>Nº | Conc. del<br>Exto. % | Crias<br>Nº | Ratón<br>Nº | Conc. del<br>Exto. % | Crias<br>Nº |
|-------------|----------------------|-------------|-------------|----------------------|-------------|
| 1           | 0.0                  | 6           | 16          | 4.0                  | 7           |
| 2           | 0.0                  | 12          | 17          | 4.0                  | 12          |
| 3           | 0.0                  | 12          | 18          | 4.0                  | 11          |
| 4           | 0.0                  | 7           | 19          | 4.0                  | 12          |
| 5           | 0.0                  | 9           | 20          | 4.0                  | 11          |
| 6           | 0.0                  | 9           | 21          | 6.0                  | 11          |
| 7           | 0.0                  | 11          | 22          | 6.0                  | 11          |
| 8           | 0.0                  | 13          | 23          | 6.0                  | 9           |
| 9           | 0.0                  | 11          | 24          | 6.0                  | 7           |
| 10          | 0.0                  | 13          | 25          | 6.0                  | 10          |
| 11          | 4.0                  | 10          | 26          | 6.0                  | 11          |
| 12          | 4.0                  | 9           | 27          | 6.0                  | 12          |
| 13          | 4.0                  | 12          | 28          | 6.0                  | 16          |
| 14          | 4.0                  | 12          | 29          | 6.0                  | 7           |
| 15          | 4.0                  | 10          | 30          | 6.0                  | 15          |

El extracto obtenido por este método no provocó ningún cambio en la tasa de reproducción de los animales de experimentación; estos resultados nos sugieren la posibilidad de que los principios activos responsables de la acción, no están presentes en él, ya que el tiempo de extracción (24 horas) es muy corto. Es por esto que decidimos ensayar otros métodos de extracción, donde el tiempo de contacto fuese mayor favoreciendo de esta forma la solubilización de dichos principios. Así, llevamos a cabo las siguientes pruebas empleando los extractos obtenidos por decocción y por percolación. Los resultados sobre la tasa de reproducción de los animales utilizados aparecen en las Tablas números II y III.

TABLA NUMERO II

TASA DE REPRODUCCION EN RATONES

(Extracto obtenido por decocción)

| Ratón<br>Nº | Conc. del<br>Exto. % | Crias<br>Nº | Ratón<br>Nº | Conc. del<br>Exto. % | Crias<br>Nº |
|-------------|----------------------|-------------|-------------|----------------------|-------------|
| 1           | 0.0                  | 14          | 17          | 6.0                  | 0           |
| 2           | 0.0                  | 14          | 18          | 6.0                  | 11          |
| 3           | 0.0                  | 9           | 19          | 6.0                  | 11          |
| 4           | 0.0                  | 13          | 20          | 6.0                  | 6           |
| 5           | 0.0                  | 12          | 21          | 6.0                  | 15          |
| 6           | 0.0                  | 13          | 22          | 6.0                  | 9           |
| 7           | 0.0                  | 11          | 23          | 6.0                  | 11          |
| 8           | 2.0                  | 10          | 24          | 8.0                  | 10          |
| 9           | 2.0                  | 9           | 25          | 8.0                  | 14          |
| 10          | 2.0                  | 11          | 26          | 8.0                  | 0           |
| 11          | 2.0                  | 9           | 27          | 8.0                  | 0           |
| 12          | 4.0                  | 12          | 28          | 10.0                 | 13          |
| 13          | 4.0                  | 0           | 29          | 10.0                 | 12          |
| 14          | 4.0                  | 11          | 30          | 10.0                 | 0           |
| 15          | 4.0                  | 9           | 31          | 10.0                 | 0           |
| 16          | 6.0                  | 0           |             |                      |             |

TABLA NUMERO III  
TASA DE REPRODUCCION EN RATONES  
(Extracto obtenido por percolación)

| Ratón<br>Nº | Conc. del<br>Exto. % | Crías<br>Nº | Ratón<br>Nº | Conc. del<br>Exto. % | Crías<br>Nº |
|-------------|----------------------|-------------|-------------|----------------------|-------------|
| 1           | 0.0                  | 12          | 26          | 1.0                  | 5           |
| 2           | 0.0                  | 9           | 27          | 1.0                  | 0           |
| 3           | 0.0                  | 8           | 28          | 2.0                  | 3           |
| 4           | 0.0                  | 6           | 29          | 2.0                  | 9           |
| 5           | 0.0                  | 6           | 30          | 2.0                  | 12          |
| 6           | 0.0                  | 9           | 31          | 2.0                  | 3           |
| 7           | 0.0                  | 10          | 32          | 2.0                  | 3           |
| 8           | 0.0                  | 11          | 33          | 2.0                  | 6           |
| 9           | 0.0                  | 10          | 34          | 2.0                  | 0           |
| 10          | 0.0                  | 10          | 35          | 2.0                  | 10          |
| 11          | 0.0                  | 6           | 36          | 2.0                  | 9           |
| 12          | 0.5                  | 10          | 37          | 2.0                  | 9           |
| 13          | 0.5                  | 10          | 38          | 2.0                  | 12          |
| 14          | 0.5                  | 0           | 39          | 2.0                  | 12          |
| 15          | 0.5                  | 12          | 40          | 2.0                  | 12          |
| 16          | 0.5                  | 9           | 41          | 3.0                  | 8           |
| 17          | 0.5                  | 8           | 42          | 3.0                  | 4           |
| 18          | 0.5                  | 10          | 43          | 3.0                  | 10          |
| 19          | 0.5                  | 0           | 44          | 3.0                  | 3           |
| 20          | 1.0                  | 10          | 45          | 3.0                  | 7           |
| 21          | 1.0                  | 10          | 46          | 4.0                  | 0           |
| 22          | 1.0                  | 8           | 47          | 4.0                  | 0           |
| 23          | 1.0                  | 11          | 48          | 4.0                  | 0           |
| 24          | 1.0                  | 10          | 49          | 4.0                  | 0           |
| 25          | 1.0                  | 11          | 50          | 4.0                  | 8           |

La gran variabilidad de los datos obtenidos en los primeros ensayos (Tablas II y III) fue interpretada por nosotros como debida a factores de ambientación, de nutrición (dieta diferente), de canibalismo de las madres sobre sus crías y al hecho de que la fertilidad se compara contra la de animales diferentes, más que a la poca efectividad de los principios de la planta.

Para dilucidar el efecto de los factores anteriores (principalmente el último) pensamos en la conveniencia de efectuar una prueba cruzada, proporcionando la misma alimentación que en el criadero de origen y sacrificando los animales en la segunda parte del ensayo, para determinar con exactitud el número de fetos. Los resultados de esta experiencia se observan en la Tabla número IV. El extracto utilizado fue obtenido por decocción.

TABLA NUMERO IV  
TASA DE REPRODUCCION EN ROEDORES  
(Prueba cruzada)

| PRIMERA PARTE |                      |             | SEGUNDA PARTE |                      |             |
|---------------|----------------------|-------------|---------------|----------------------|-------------|
| Ratón<br>Nº   | Conc. del<br>Exto. % | Crias<br>Nº | Ratón<br>Nº   | Conc. del<br>Exto. % | Fetos<br>Nº |
| 1             | 0.0                  | 7           | 1             | 1.0                  | 3           |
| 2             | 0.0                  | 10          | 2             | 1.0                  | 6           |
| 3             | 0.0                  | 6           | 3             | 1.0                  | *           |
| 4             | 0.0                  | 7           | 4             | 2.0                  | 0           |
| 5             | 0.0                  | 6           | 5             | 2.0                  | *           |
| 6             | 0.0                  | 11          | 6             | 2.0                  | 13          |
| 7             | 0.0                  | 8           | 7             | 2.0                  | 0           |
| 8             | 0.0                  | 8           | 8             | 2.0                  | 14          |
| 9             | 0.0                  | 11          | 9             | 2.0                  | 0           |
| 10            | 0.0                  | 6           | 10            | 3.0                  | 10          |
| 11            | 0.0                  | 10          | 11            | 3.0                  | 4           |
| 12            | 0.0                  | 9           | 12            | 3.0                  | *           |
| 13            | 0.0                  | 9           | 13            | 3.0                  | *           |
| 14            | 0.0                  | 13          | 14            | 4.0                  | 7           |
| 15            | 0.0                  | 12          | 15            | 4.0                  | 13          |
| 16            | 0.0                  | 14          | 16            | 4.0                  | 7           |
| 17            | 0.0                  | 7           | 17            | 4.0                  | 0           |
| 18            | 0.0                  | 11          | 18            | 4.0                  | *           |
| 19            | 0.0                  | 10          | 19            | 4.0                  | *           |
| 20            | 1.0                  | 8           | 20            | 0.0                  | *           |
| 21            | 1.0                  | 0           | 21            | 0.0                  | *           |
| 22            | 1.0                  | 8           | 22            | 0.0                  | 12          |
| 23            | 1.0                  | 10          | 23            | 0.0                  | 12          |
| 24            | 2.0                  | 6           | 24            | 0.0                  | 9           |
| 25            | 2.0                  | 5           | 25            | 0.0                  | 11          |
| 26            | 2.0                  | 10          | 26            | 0.0                  | *           |
| 27            | 2.0                  | 4           | 27            | 0.0                  | 10          |
| 28            | 2.0                  | 6           | 28            | 0.0                  | *           |
| 29            | 2.0                  | 8           | 29            | 0.0                  | 12          |
| 30            | 3.0                  | 7           | 30            | 0.0                  | 11          |
| 31            | 3.0                  | 12          | 31            | 0.0                  | 10          |
| 32            | 3.0                  | 9           | 32            | 0.0                  | 11          |
| 33            | 3.0                  | 12          | 33            | 0.0                  | 15          |
| 34            | 3.0                  | 11          | 34            | 0.0                  | 9           |
| 35            | 4.0                  | 7           | 35            | 0.0                  | *           |
| 36            | 4.0                  | 3           | 36            | 0.0                  | 13          |
| 37            | 4.0                  | 4           | 37            | 0.0                  | 14          |
| 38            | 4.0                  | 4           | 38            | 0.0                  | 10          |
| 39            | 4.0                  | 11          | 39            | 0.0                  | *           |

\* Hembra muerta.

En cuanto a las muertes observadas durante este ensayo, es importante anotar que la mayoría de ellas se presentaron en hembras control, que si bien había ingerido la droga en la primera parte del tratamiento, la muerte sobrevino dos meses después del mismo por lo que descartamos su influencia en tal hecho.

Esta observación se confirma por el diagnóstico post mortem, dado por el médico veterinario, en el cual se atribuye al timpanismo (distensión por gases, especialmente a nivel abdominal) como la causa de la muerte de los ratones.

Los resultados de esta experiencia, aunque no son desalentadores, no nos satisfacen del todo e insistimos en estudiar otros parámetros que, a nuestro juicio, podrían ser la causa de esta variabilidad. Por ello realizamos la misma prueba cruzada en las instalaciones del bio-terio de origen, VECOL. En la Tabla número V mostramos los resultados de esta experiencia.

TABLA NUMERO V

TASA DE REPRODUCCION EN ROEDORES

(Prueba cruzada realizada en las instalaciones de VECOL)

| PRIMERA PARTE |                      |             | SEGUNDA PARTE |                      |             |
|---------------|----------------------|-------------|---------------|----------------------|-------------|
| Ratón<br>Nº   | Conc. del<br>Exto. % | Crias<br>Nº | Ratón<br>Nº   | Conc. del<br>Exto. % | Fetos<br>Nº |
| 1             | 0.0                  | 6           | 1             | 1.0                  | 7           |
| 2             | 0.0                  | 10          | 2             | 1.0                  | 12          |
| 3             | 0.0                  | 9           | 3             | 1.0                  | 14          |
| 4             | 0.0                  | 7           | 4             | 1.0                  | 11          |
| 5             | 0.0                  | 10          | 5             | 2.0                  | 13          |
| 6             | 0.0                  | 10          | 6             | 2.0                  | 13          |
| 7             | 0.0                  | 10          | 7             | 2.0                  | 0           |
| 8             | 0.0                  | 10          | 8             | 2.0                  | *           |
| 9             | 0.0                  | 8           | 9             | 3.0                  | 9           |
| 10            | 0.0                  | 7           | 10            | 3.0                  | 6           |



REVISTA COLOMBIANA DE CIENCIAS QUIMICO-FARMACEUTICAS

| PRIMERA PARTE |                      |             | SEGUNDA PARTE |                      |             |
|---------------|----------------------|-------------|---------------|----------------------|-------------|
| Ratón<br>Nº   | Conc. del<br>Exto. % | Crias<br>Nº | Ratón<br>Nº   | Conc. del<br>Exto. % | Fetos<br>Nº |
| 11            | 0.0                  | 10          | 11            | 3.0                  | 12          |
| 12            | 0.0                  | 13          | 12            | 3.0                  | 0           |
| 13            | 0.0                  | 8           | 13            | 4.0                  | 10          |
| 14            | 0.0                  | 9           | 14            | 4.0                  | 10          |
| 15            | 0.0                  | 6           | 15            | 4.0                  | 0           |
| 16            | 0.0                  | 11          | 16            | 4.0                  | *           |
| 17            | 1.0                  | 0           | 17            | 0.0                  | 11          |
| 18            | 1.0                  | 6           | 18            | 0.0                  | 9           |
| 19            | 1.0                  | 12          | 19            | 0.0                  | 10          |
| 20            | 1.0                  | 12          | 20            | 0.0                  | 9           |
| 21            | 1.0                  | 5           | 21            | 0.0                  | *           |
| 22            | 1.0                  | 5           | 22            | 0.0                  | 14          |
| 23            | 1.0                  | 7           | 23            | 0.0                  | 12          |
| 24            | 1.0                  | 6           | 24            | 0.0                  | 15          |
| 25*           | 2.0                  | 10          | 25            | 0.0                  | 11          |
| 26            | 2.0                  | 9           | 26            | 0.0                  | 9           |
| 27            | 2.0                  | 6           | 27            | 0.0                  | 15          |
| 28            | 2.0                  | 2           | 28            | 0.0                  | 11          |
| 29            | 2.0                  | 4           | 29            | 0.0                  | 13          |
| 30            | 2.0                  | 2           | 30            | 0.0                  | 14          |
| 31            | 2.0                  | 0           | 31            | 0.0                  | 14          |
| 32            | 2.0                  | 0           | 32            | 0.0                  | 14          |
| 33            | 3.0                  | 10          | 33            | 0.0                  | 12          |
| 34            | 3.0                  | 10          | 34            | 0.0                  | 12          |
| 35            | 3.0                  | 10          | 35            | 0.0                  | 13          |
| 36            | 3.0                  | 9           | 36            | 0.0                  | 9           |
| 37            | 3.0                  | 10          | 37            | 0.0                  | 12          |
| 38            | 3.0                  | 10          | 38            | 0.0                  | 14          |
| 39            | 3.0                  | 7           | 39            | 0.0                  | *           |
| 40            | 3.0                  | 11          | 40            | 0.0                  | *           |
| 41            | 4.0                  | 5           | 41            | 0.0                  | *           |
| 42            | 4.0                  | 6           | 42            | 0.0                  | 12          |
| 43            | 4.0                  | 5           | 43            | 0.0                  | 10          |
| 44            | 4.0                  | 5           | 44            | 0.0                  | 11          |
| 45            | 4.0                  | 5           | 45            | 0.0                  | 11          |
| 46            | 4.0                  | 0           | 46            | 0.0                  | 9           |
| 47            | 4.0                  | 0           | 47            | 0.0                  | *           |

Madura muerta.

Las autopsias de las hembras que murieron durante la prueba fueron practicadas en el mismo momento de la muerte; al igual que en la prueba anterior presentaban el fenómeno del timpanismo, no observándose lesión en ninguno de los órganos.

Las pruebas realizadas hasta el momento nos indican que aunque no hay una inhibición completa de la fertilidad, sí hay reducción de la misma pareciéndonos muy significativo el hecho de que muchos animales tratados no concibieron, teniendo en cuenta que esto no se presentó con ninguno de los animales empleados como controles.

Sin embargo, debemos anotar que la prueba cruzada no nos permite controlar el canibalismo sino en la segunda parte de la experiencia y que, por otra parte, no podemos descartar un posible efecto de rebote.

El análisis de los resultados anteriores y de la metodología empleada, nos hace pensar que existe un parámetro que no hemos podido controlar y que bien podría ser, en definitiva, la razón de la inconsistencia aparente de los datos. Nos referimos al ciclo estral y el momento de éste en que debe administrarse la droga. De acuerdo a nuestros conocimientos sobre la fisiología reproductiva, el mecanismo de acción de los anticonceptivos más conocidos y el uso empírico dado a la planta por las indias Tikunas (Amazonas, Colombia) es indiscutible que el período en que se inicie el tratamiento es de fundamental importancia para la eficacia del mismo. Esta consideración fue la razón principal para dejar a los animales tomando la droga, en forma continua, durante un tiempo relativamente largo, previo al apareamiento y aún en forma discontinua durante el mismo, con el objeto de localizar al azar el momento óptimo de su ciclo estral para iniciar el tratamiento.

Creemos que para obtener buenos resultados debe coincidir la época crítica del ciclo estral con la administración de los extractos de la planta para lograr los efectos deseados.

Este hecho lo fundamentamos en la observación de nuestros resultados experimentales, la cual nos permite establecer, en forma aproximada, la actividad de la planta en tres valores generales: inhibición total de la fertilidad en el 20% de los animales, reducción variable de la misma en el 50% y ausencia de efecto en el resto de los animales tratados (prueba cruzada).

Las consideraciones anteriores nos impulsan a la búsqueda de un reactivo biológico con el cual podamos determinar, en forma precisa, las diversas etapas de su ciclo reproductivo; nos pareció que la cerda,

por tener un ciclo similar al de la mujer y facilitarse la localización de su período de ovulación, sería el animal más indicado para continuar nuestro estudio.

Efectivamente los resultados obtenidos (ver Tabla número VI), aunque en un pequeño número de animales, son estimulantes por lograrse en ellos una inhibición completa de la concepción.

Es de anotar que todas las hembras que sirvieron como controles quedaron preñadas, pero solo una de ellas fue sacrificada para realizar las observaciones correspondientes.

TABLA NUMERO VI  
TASA DE REPRODUCCION EN PORCINOS

| Hembra Nº | Conc. del Extracto % | Fetos Nº |
|-----------|----------------------|----------|
| 1         | 0.0                  | 8        |
| 2         | 20.0                 | 0        |
| 3         | 20.0                 | 0        |

Cabe mencionar que la concentración del extracto no es un factor definitivo ya que la usada con los cerdos corresponde al 1.0% empleado con los ratones y los resultados no son los mismos, lo que nos confirma lo dicho acerca del ciclo estral y el tratamiento.

Además, los diferentes métodos de extracción (percolación y decocción) no influyen en la actividad de la droga, pues los extractos obtenidos por ambos métodos poseen acciones similares.

### 2.1. Estudio histológico.

Observamos las variaciones ocasionadas en los órganos involucrados en la reproducción, para tratar de establecer el mecanismo de acción de la planta.

Los resultados de las observaciones, tanto macroscópicas como microscópicas de los ratones y de las cerdas, aparecen en las Tablas números VII, VIII, IX, X y XI.

TABLA NUMERO VII

ESTUDIO HISTOLOGICO EN RATONES

(Grupo A)

| Concentración<br>Extracto % | Observaciones<br>Macroscópicas        | Observaciones Microscópicas   |
|-----------------------------|---------------------------------------|---|
| 0.0                         | Ovarios y útero normales.             | Glándulas uterinas poco dilatadas; oviductos normales; abundantes óvulos y vestigios de mesonefros; ovulación normal.         |
| 2.0                         | Ovarios congestionados. Utero normal. | Utero quístico con glándulas muy desarrolladas; folículos primarios y secundarios bastante desarrollados; oviductos normales. |
| 4.0                         | Ovarios y útero congestionados.       | Hiperplasia glandular; ovario con folículos primarios; vascularización marcada.   |
| 6.0                         | Ovarios y útero normales.             | Utero congestionado con tejido cavernoso; abundantes cuerpos amarillos y escasos folículos.                                   |

TABLA NUMERO VIII

ESTUDIO HISTOLOGICO EN RATONES

(Grupo B)

| Concentración<br>Extracto % | Observaciones<br>Macroscópicas                             | Observaciones Microscópicas  |
|-----------------------------|--|--|
| 0.0                         | Preñadas; vascularización uterina; ovarios congestionados. | Gran cantidad de cuerpos amarillos y escasos folículos en los ovarios; gestación normal.                               |
| 2.0                         | Preñadas; útero y ovarios normales.                        | Hiperplasia glandular; gestación normal y desarrollada.  |
| 4.0                         | Preñadas; útero y ovarios normales.                        | Gestación adelantada; ovario con cuerpos amarillos funcionales, folículos primarios; glándulas uterinas desarrolladas. |
| 6.0                         | No preñadas; útero y ovarios normales.                     | Pocos óvulos; folículos secundarios; escasos folículos de Graff; hiperplasia glandular.                                |

TABLA NUMERO IX

ESTUDIO HISTOLOGICO EN RATONES

(Grupo C)

| Concentración<br>Extracto % | Observaciones<br>Macroscópicas                         | Observaciones Microscópicas  |
|-----------------------------|--|--|
| 0.0                         | Vascularización marcada en el útero;<br>óvario normal. | Útero normal; glándulas normales; ovarios funcionales.   |
| 6.0                         | Vascularización en el útero.                           | Dilatación glandular; glándulas uterinas con abundante moco;<br>hiperemia en el ovario.  |
| 8.0                         | Útero y ovarios congestionados.                        | Hiperemia en el ovario, especialmente a nivel de los cuerpos<br>amarillos; hiperplasia quística con dilatación de glándulas y<br>producción de moco. |
| 10.0                        | Vascularización marcada en el útero;<br>óvario normal. | Dilatación glandular y quística; glándulas uterinas llenas de<br>moco; ovario congestionado; oviductos normales.                                     |

TABLA NUMERO X

ESTUDIO HISTOLOGICO EN RATONES

(Grupo D)

| Concentración<br>Extracto % | Observaciones<br>Macroscópicas      | Observaciones Microscópicas   |
|-----------------------------|-------------------------------------|---|
| 0.0                         | Preñadas; útero y ovarios normales. | Gestación normal; vascularización marcada en el útero; ovario normal.                     |
| 6.0                         | Preñadas; útero y ovarios normales. | Preñez normal; abundantes cuerpos amarillos bien desarrollados; dilatación casi quística. |
| 8.0                         | Preñadas; útero y ovarios normales. | Preñez normal; glándulas uterinas dilatadas; cuerpos amarillos normales.                  |
| 10.0                        | Preñadas; útero y ovarios normales. | Preñez normal; cuerpos amarillos normales; dilatación glandular.                          |

TABLA NUMERO XI

ESTUDIO HISTOLOGICO EN CERDAS

| Hembras  | Observaciones Macroscópicas  | Observaciones Microscópicas   |
|----------|--|---|
| Control  | Preñada; todos los órganos se encuentran en perfecto estado; no hay parásitos.   | Utero con placentación normal (ver figura número 11); trompas de Falopio normales; pocos lípidos en la glándula suprarrenal (normal); ovario funcional con cuerpos amarillos bien desarrollados; cuerpos lúteos normales y escasos folículos de Graff.  |
| Tratadas | No preñadas; no hay lesión en ninguno de los órganos; no hay parásitos; útero vacío sin lesión aparente; ovarios con cuerpos amarillos próximos a funcionar. | Utero normal, en anestro; oviductos normales; folículos hemorrágicos, atrésicos y degenerados con desprendimiento de epitelio; posee cavidades casi quísticas (folículos quísticos).<br><br>Corteza suprarrenal más desarrollada, en comparación al control; zona reticular cortical más desarrollada que la medular. Hipófisis normal. Glándula mamaria normal. Hay pocos lípidos en la corteza suprarrenal. |



Los cambios observados en los ratones, especialmente la excesiva dilatación glandular y la gran cantidad de moco presente al igual que la disminución en el número de glándulas comparado con el control nos indican que, debido a estas condiciones, puede prevenirse la implantación y que uno de los posibles mecanismos de acción es la modificación de las condiciones uterinas, lo cual impide la implantación del huevo.

Sin embargo, en los cerdos no se presentan estas modificaciones y las observaciones realizadas nos muestran que el extracto de la corteza inhibe la ovulación y previene el calor, acción similar a la de la progesterona (21, 22, 23, 24, 25).

Resultan de interés las observaciones de los cortes seriados de los ovarios de las cerdas tratadas: se encuentran células luteínicas, algunas de ellas hemorrágicas y verdaderos quistes foliculares; llama la atención que no se presentó la dehiscencia (no hay rompimiento del folículo y por lo tanto no hay liberación de hormona luteinizante LH) por lo que no es extraño que el extracto actúe directamente sobre la hipófisis y el sistema nervioso, desequilibrando el proceso hormonal. Además de estos cambios se presenta una disminución en el número de glándulas no siendo tan marcada como en los ratones, aunque corrobora el mecanismo de acción propuesto anteriormente. Teniendo en cuenta estas observaciones, creemos que éste pueda ser otro de los mecanismos de acción de la corteza de la *Spondias cytherea sonner*.

## 2.2. *Estudio toxicológico.*

El hecho de que en las informaciones folclóricas no se mencionen casos de intoxicación o malestares producidos por la ingesta de infusiones de la *Spondias cytherea sonner* y que a través de nuestros ensayos no observamos acciones tóxicas a las dosis empleadas, nos permite pensar que la planta no es tóxica.

Sin embargo y dado el caso que durante la prueba cruzada, con principios obtenidos por decocción, se presentaron algunas muertes atribuidas al timpanismo (según diagnóstico de patología) y no a una acción evidente debida a la droga, hemos creído conveniente estudiar la acción de concentraciones aún superiores del extracto obtenido por decocción, así como realizar el estudio histopatológico y teratogénico de los animales tratados (ratones), con el objeto de confirmar la atoxicidad de la planta a las dosis empleadas.

Antes de realizar el estudio histológico de los órganos involucrados en la reproducción, algunos de los animales (roedores) fueron sometidos a un tratamiento continuo durante 30 y 45 días, no obser-

vándose a través de éste ningún efecto tóxico (no se presentaron muertes) lo cual se comprobó al practicar las autopsias correspondientes pues no había lesión en ninguno de los órganos.

Para corroborar dichos resultados decidimos llevar a cabo un ensayo adicional, trabajando con el extracto obtenido por decocción, en concentraciones del 5.0 y 10.0%, administrado por vía oral. El tratamiento (15 días) no provocó muertes y después de 15 días de observación (posteriores a la administración de la droga) se notó completa normalidad en todos los animales.

Para comprobar el efecto tóxico de los extractos utilizados sobre la preñez (poder oxitóxico) realizamos una experiencia en donde a la vez observamos los efectos sobre los órganos reproductores, no presentándose abortos ni nacimientos a destiempo.

Respecto a los posibles cambios que pudieran operarse en los tejidos embrionarios y en el desarrollo de los fetos de las hembras en tratamiento, debemos anotar que en ninguno de los casos se presentaron malformaciones en sus crías, al igual que la gestación se llevó a cabo normalmente, por lo que comprobamos que los extractos utilizados no tienen poder teratogénico, en las condiciones de nuestros ensayos.

A pesar de que la droga a las concentraciones máximas empleadas por vía oral no mostró toxicidad, procedimos a determinar la  $DL_{50}$  por vía intraperitoneal (en dosis única). Los resultados aparecen en la Tabla número XII.

TABLA NUMERO XII  
PORCENTAJES DE MORTALIDAD EN ROEDORES

(Toxicidad por vía I.P.)

| Dosis<br>(g/Kg) | Muertos<br>Nº | Mortalidad<br>% | Dosis<br>(g/Kg) | Muertos<br>Nº | Mortalidad<br>% |
|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|
| 1.0             | 0             | 0.0             | 8.0             | 0             | 0.0             |
| 2.0             | 0             | 0.0             | 9.0             | 1             | 11.1            |
| 3.0             | 0             | 0.0             | 10.0            | 1             | 11.1            |
| 4.0             | 0             | 0.0             | 16.0            | 2             | 22.2            |
| 5.0             | 0             | 0.0             | 20.4            | 3             | 33.3            |
| 6.0             | 0             | 0.0             | 32.0            | 6             | 66.6            |
| 7.0             | 0             | 0.0             | 40.0            | 8             | 88.8            |

DOSIS: g de polvo seco de la droga por Kg de peso.

Nota: Para cada una de las dosis empleadas utilizamos 9 ratones, en base a los cuales obtuvimos el porcentaje de mortalidad.

Con los datos que se observan en el cuadro anterior construimos la curva "Dosis-Respuesta" y por interpolación en ella encontramos la  $DL_{50}$  que corresponde a 26.0 g/Kg.

### CONCLUSIONES

1. La planta, objeto de nuestro estudio, conocida con el nombre vulgar de "hubo" o "jobo" corresponde a la *Spondias cytherea sonner* y está incluida en el Herbario Nacional Colombiano, colección I. Cabrera 3017.
2. Los principios químicos que caracterizan la corteza de la planta son: taninos, fenoles, saponinas triterpénicas y esteroides insaturados.
3. Los extractos acuosos de la planta reducen la fertilidad en los roedores, en proporciones del 20 al 50% y en los porcinos en el 100% de los animales utilizados.
4. Los extractos acuosos de la corteza de la planta no son tóxicos a las concentraciones utilizadas por vía oral.
5. La  $DL_{50}$  en dosis única por vía intraperitoneal es de 26 g/Kg.
6. En ninguna de las experiencias se observan malformaciones en las crías de las hembras tratadas (acción teratogénica negativa).
7. A las dosis utilizadas, los extractos acuosos de la planta no presentan acción oxitócica (no se observan abortos ni nacimientos a destiempo).
8. La reducción de la fertilidad, en los roedores, es un fenómeno reversible ya que una vez suspendido el tratamiento los animales tratados retornaron a la normalidad reproductiva.
9. La actividad antifertilizante de la planta podría justificarse bajo dos puntos de vista: modificación del medio de nidación lo cual dificultaría la implantación en los roedores y una posible acción anovulatoria en el caso de nuestras experiencias con porcinos (según el estudio histológico).

Consideramos que nuestros resultados son estimulantes para la continuación del estudio de esta planta, con miras a dilucidar con certeza el mecanismo de acción y encontrar los principios químicos a los que se debe la actividad biológica.

## RESUMEN

La *Spondias cytherea sonner*, planta distribuida ampliamente en el territorio colombiano y utilizada como anticonceptivo por las indias Tikunas, ha sido estudiada en forma preliminar en los aspectos fitoquímico y farmacológico.

En la corteza de la planta se encuentran presentes: taninos, fenoles, saponinas triterpénicas y esteroides insaturados.

Los extractos acuosos de la corteza reducen la fertilidad en los ratones de experimentación entre un 20 y un 50% cuando se les administran por vía oral. A las concentraciones empleadas no se observan efectos tóxicos.

## SUMMARY

The plant *Spondias cytherea sonner*, which is largely distributed in Colombia is used as an anticonceptive by the Tikunas indians. This plant was subjected to preliminary phitochemical and pharmacological studies.

The bark of the plant contains tannins, phenols, saponins and insaturated sterols.

The water extracts from the bark reduced in 20-50% the fertility of the mice when the extract was administered orally. The extract did not show toxicity.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. HENSHAW, P. S. *Physiologic control of fertility*, Science, 117, 572-580, 1953.
2. NICHOLS, E. E. *Current and future methods of contraception*, Am. J. Obstet. Gynecol., 89, 402, 1964.
3. DE ALVAREZ, R. R. *Pannel discussion on contraception and sterilization*, Am. J. Obstet. Gynecol., 89, 392, 1964.
4. SPEIDEL, J. J., RAVENHOLT, R. J. *Ideal means of fertility control?* Lancet, 1, 565, 1970.
5. ROSS, C., PIOTROW, P. T. *Abstinencia periódica*, Informes médicos, serie 1, Nº 1, junio de 1974.
6. PINCUS, G. *Control de la fertilidad*, Academic Press, New York, 1965.
7. KURZROK, R. *The endocrines in obstetrics and gynecology*, J. Contraception, 2, 27, 1937.
8. DAVIS, M. E., KOFF, A. K. *The experimental production of ovulation in the human subject*, Am. J. Obstet. Gynecol., 36, 183, 1938.
9. BISHOP, P. M. F. *Recent advances in Endocrinology*, 7ª edición, J. & A. Churchill, 1964.

10. BARRINGTON, E. J. W. *General and comparative endocrinology*, 1ª edición, Clarendon Press, Oxford, 1963.
11. BYRNES, W. W., MEYER, R. K. y col. *Inhibition of gonadotrophic hormone in female parabiotic rats by estrogen and progesterone*, Am. J. Physiology, 164, 26, 1951.
12. BYRNES, W. W., MEYER, R. K. *The inhibition of gonadotrophic hormones secretion by physiological doses of estrogen*, Endocrinology, 48, 133, 1951.
13. BYRNES, W. W., MEYER, R. K. *Effects of physiological amounts of estrogen on the secretion of follicle stimulating and luteinizing hormones*, Endocrinology, 49, 449, 1951.
14. BOWMAN, W. C., RAND, M. J. y col. *Farmacología*. 1ª edición en español. Editorial Jims, Barcelona, 833, 1970.
15. GOODMAN, S. L., GILMAN, A. *Bases farmacológicas de la terapéutica*, 4ª edición. Editorial Interamericana S. A. Méjico, 1297, 1974.
16. DRILL, V. A. *Farmacología médica*, 1ª edición en español. La prensa médica mejicana, Méjico, 1388, 1969.
17. DE ALBA, J. *Reproducción y genética animal*, 1ª edición, San José, 1964.
18. JACOME, R. A. *Fisiología endocrina*. El Ateneo, Buenos Aires, 1972.
19. CATT, K. J. *Endocrinología fundamental*. Toray, Barcelona, 1973.
20. SAUNDERS, F. J., ELTON, R. I. *Recent progress in the endocrinology of reproduction*, Academic Press, New York, 227-255, 1959.
21. CAREY, H. M. *Principles of oral contraception*, The Medical Journal of Australia, 2, 1184, 1971.
22. DEMPSEY, E. W. *Follicular growth rate and ovulation after various experimental procedures in the guinea pig*, Am. J. Physiol., 120, 126, 1937.
23. MAKEPEACE, A. W., WEINSTEIN, G. L. y col. *The effect of progestin and progesterone on ovulation in the rabbit*, Am. J. Physiol., 119, 512, 1937.
24. ASTWOOD, E. B., FEVOLD, H. L. *Action of progesterone on the gonadotropic activity of the pituitary*, Am. J. Physiol., 127, 192, 1939.
25. NALBANDOV, A. Y., COOK, B. *Reproduction*, Ann. Rev. Physiol., 30, 245, 1968.
26. EMMENS, C. W. *Antifertility agents*, Ann. Rev. Pharmacol., 10, 237, 1970.
27. CORFMAN, P. A. *Contraceptives*, Science, 167, 1315, 1970.
28. DRILL, V. A. *Antifertility drugs*, Introductory remarks, Fed. Proc., 29, 1209, 1970.
29. PINCUS, G., ROCK, K. y col. *Fertility control with oral medications*, Am. J. Obstet. Gynecol., 75, 1333, 1958.
30. BRADBURY, J. T., BROWN, W. E. *Secretory and decidual changes induced in the endometrium of oophorectomized women by administration of estrogen and progesterone*, J. Clin. Endocrinol., 11, 267, 1951.
31. ZARROW, M. X., YOCHIM, J. M. y col. *Experimental endocrinology, a source-book of basic techniques*, Academic Press, New York, 1964.
32. CROCKER, K. M., STITT, W. D. *Ovulation inhibitors*, The Canadian Medical Association, 90 (12), 713, 1964.

33. SAUNDERS, J. F. *Endocrine properties and mechanisms of action of oral contraceptives*, Fed. Proc.: 29 (3), 1211, 1970.
34. LITTER, M. *Compendio de Farmacología*, Editorial El Ateneo, Buenos Aires 435, 1970.
35. LLOYD, C. W. *Textbook of Endocrinology*, 4ª edición. Editorial W. B. Saunders Co., Philadelphia, 459, 1967.
36. THOMPSON, K. W. *The chemistry and physiology of hormones*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 179, 1944.
37. DEUTSCH, H. F. *Time of appearance and properties of antigonadotrophic and progonadotrophic substances of rabbit serum*, Am. J. Physiol., 162, 393, 1950.
38. MEYER, K., RAPPORT, L. H. *Advances in enzymology and related subjects of biochemistry*, Interscience Publishers Inc., New York, 13, 199, 1952.
39. DUNCAN, G. W., PHARRIS, B. B. *Effect of nonsteroidal compounds on fertility*, Fed. Proc., 29 (3), 1232, 1970.
40. VIERGIVER, E., POMMERENKE, W. T. *Cyclic variations in the viscosity of cervical mucus and its correlation with amount of secretion and basal temperature*, Am. J. Obstet. Gynecol., 51, 192, 1946.
41. VIERGIVER, E., POMMERENKE, W. T. *The determination of reducing substances in human cervical mucus*, Am. J. Obstet. Gynecol., 54, 459, 1947.
42. BALL, Z. B., BARNES, R. H. y col. *The effects of dietary caloric restriction on maturity and senescence, with particular reference to fertility and longevity*, Am. J. Physiol., 150, 511, 1947.
43. SMITH, B. A. *The effect of wartime starvation in holl and upon pregnancy and its product*, Am. J. Obstet. Gynecol., 53, 599, 1947.
44. KENDALL, K. A., SALISBURY, G. W. y col. *Sterility in the rabbit associated with soybean hay feeding*, J. Nutrition, 42, 487, 1950.
45. NELSON, M. M., LYONS, W. R. y col. *Maintenance of pregnancy in pyridoxine deficient rats when injected with estrone and progesterone*, Endocrinology, 48, 726, 1951.
46. CALLENTINE, M. R. *Nonsteroidal estrogen antagonists*, Clin. Obstet. Ginecol., 10, 74, 1967.
47. WEEKS, J. R. *Prostaglandins*, Ann. Rev. Pharmacol., 12, 317, 1972.
48. SPARKS, R. M., CALVIN, M. L. *Prostaglandinas*, Informes Médicos, serie 6 Nº 1 y 2, abril-junio de 1973.
49. TEPPERMAN, J. *Metabolic and Endocrine Physiology*, 3ª edición. YBMP Incorporated, U.S.A., 62-101, 1973.
50. DELAZLO, H., HENSAW, S. P. *Plants materials used by primitive peoples to affect fertility*, Science, 119, 626, 1954.
51. GUJRAL, M. L., VARMA, D. R. y col. *Preliminary observations on the anti-fertility effect of some indigenous drugs*, Indian J. Med. Res., 48, 46, 1960.
52. BARNES, C. S., PRICE, J. R. y col. *An examination of some reputed antifertility drugs*, Loydia, 38, 135, 1975.
53. BRONDEGAARD, V. J. *Contraceptive plant drugs*, Planta Médica, 23, 167, 1973.
54. MAXWELL, N. *Attitudes of four peruvian jungle tribes toward plants employed as oral contraceptives*, Comunicación personal, 1970.

55. NOBLE, R. L., PLUNKETT, E. R. y col. *Direct hormone inactivation by extracts of lithospermum ruderales*, J. Endocrinol., 10, 212, 1954.
56. DRASHER, M. L. *The mechanism of action of lithospermum ruderales*, Endocrinology, 45, 120, 1949.
57. PLANAS, G. M., KUC, J. *Contraceptive properties of Stevia rebaudiana*, Science, 162, 1007, 1969.
58. BATA, S. K., SANTHAKUMARI, G. *The antifertility effect of ocimum sanctum and hibiscus rosa-sinensis*, Indian J. Med. Res., 59, 777, 1970.
59. KHANNA, U., CHAUDHURY, R. R. y col. *Antifertility screening of plants. Part I. Investigations on Butea monosperma*, Indian J. Med. Res., 56, 1575, 1968.
60. SANYAL, S. N. *Pisum sativum L.: m-xylohydroquinone as an oral contraceptive a critical evaluation*, Acta endocrinológica Suppl., 28, 72, 1956.
61. EAST, J. *The effect of certain plants preparations on the fertility of laboratory mammals. I. Polygonum hydropiper L.*, J. Endocrinol., 12, 252, 1955.
62. Idem., 261.
63. Idem., 267.
64. Idem., 273.
65. GARG, S. K., SAKSENA, S. K. y col. *Antifertility screening of plants. VI. Effect of the indigenous plants on early pregnancy in albino rats*, Indian J. Med. Res., 58, 1285, 1970.
66. LAWRENCE, G. H. M. *Taxonomy of vascular plants*, The McMillan Co., New York, 1966.
67. CRONQUIST, A. *The evolution and classification of flowering plants*, Houghton Mifflin Co., Boston, 1968.
68. GARCÍA, B. H. *Flora medicinal de Colombia*. Botánica Médica, Tomo II, Instituto de Ciencias Naturales, U. N., Bogotá, 137-9, 1975.
69. CALDERÓN, E. *Guía para análisis de plantas y notas prácticas sobre Fitoquímica*, Universidad Nacional, Bogotá, 1963.
70. CHOU, S. C., RAMANATHANA, A. y col. *Isolation of saponins with antifertility activity from gledistina horrida*, Indian J. Ext. Biol., 9, 503, 1971.