

## Toxicidad aguda oral del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Spondias mombin* L. (jobo)

Acute oral toxicity of hydroalcoholic extract of *Spondias mombin* L. (jobo)

Yalina Pérez Portero<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5605-0355>

Elizabeth Rodríguez Leblanch<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9220-995X>

Clara Azalea Berenguer Rivas<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1259-3910>

Hilario Salas Martínez<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9037-4599>

Edgar Puente Zapata<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7105-0732>

<sup>1</sup>Universidad de Oriente, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Biología y Geografía. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup>Centro de Toxicología y Biomedicina, Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Oriente, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Farmacia. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>4</sup>Centro de Toxicología y Biomedicina, Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>5</sup>Centro de Toxicología y Biomedicina, Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [yalinapn@uo.edu.cu](mailto:yalinapn@uo.edu.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** *Spondias mombin*, conocido como jobo o ciruelo, es un árbol de amplia distribución tropical común en la cercanía de los ríos. Se utiliza tradicionalmente como aditivos o colorantes de comida, confección de helados, bebidas y por sus propiedades medicinales: antiséptico, antimicrobiano, antioxidante, anticolesterolémico, antiepiléptico.

**Objetivo:** Evaluar la toxicidad del extracto hidroalcohólico de hojas de *Spondias mombin* L. por método de las clases (CTA).

**Métodos:** Se recolectaron hojas de *Spondias mombin* en El Caney, Santiago de Cuba. El extracto se obtuvo por maceración y se utilizó como solventes alcohol-agua (70:30 %), concentrado con rotavapor a una temperatura 40 °C hasta 50 mL. Se siguieron las normas internacionales Guía 423 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico de la Comunidad Económica Europea (CEE) y lo descrito en el Manual de los Procedimientos Operacionales de Trabajo de Toximed. La dosis ensayada fue 2000 mg/kg de peso corporal y se administró dosis única en 24 h. El ensayo duró 14 días y la variable a medir fue porcentaje de supervivencia y ganancia de peso. Se realizó la observación clínica de signos y síntomas. Al concluir los animales se sacrificaron mediante narcosis con Ketamina-50 mg y se les realizó necropsia.

**Resultados:** Se registró un 100 % de supervivencia, con conducta normal de los animales y con reflejo postural normal. Los primeros siete días incrementó el peso aunque no fue significativo; lo cual si ocurrió a los 14. No hubo alteraciones anatomopatológicas atribuibles al efecto del extracto sobre sistemas, órganos y tejidos a la dosis utilizada.

**Conclusiones:** El estudio de toxicidad del extracto de *Spondias mombin L.* demostró que, a dosis única, se enmarca como *sin clasificar* atendiendo a la escala Shelede, bajo las condiciones experimentales empleadas. Además, permitió establecer que la dosis tóxica del extracto es superior a 2 000 mg/kg en estudio de dosis única.

**Palabras clave:** plantas medicinales; toxicidad aguda; prueba de toxicidad; *Spondias mombin*.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Spondias mombin*, known as jobo or plum, is a tree of wide tropical distribution which is common in the vicinity of rivers. It is traditionally used as an additive or food dyes, in ice cream making, beverages and for its medicinal properties as: antiseptic, antimicrobial, antioxidant, anticholesterolemic, antiepileptic.

**Objective:** To evaluate the toxicity of the hydroalcoholic extract of *Spondias mombin L.* leaves by class method (CTA).

**Methods:** Leaves of *Spondias mombin* were collected in El Caney, Santiago de Cuba. The extract was obtained by maceration and was used as alcohol-water solvents (70:30 %). It was concentrated with rotary evaporator at a temperature of 40°C up to 50 mL. International standards Guide 423 of the Organisation for Economic Co-operation and Development of the European Economic Community and as described in the Toximed Manual of Operational

Working Procedures were followed. The dose tested was 2000 mg/kg of body weight, and a single dose was administered in 24 h. The trial lasted 14 days and the variable to be measured was percentage of survival and weight gain. In addition, clinical observation of signs and symptoms was performed. At the end, the animals were slaughtered by narcosis with ketamine-50 mg and necropsy was performed.

**Results:** 100 % survival was recorded, with normal animal behavior and normal postural reflex. The first seven days the weight increased although it was not significant; which did happen at 14 days. There were no pathological alterations attributable to the effect of the extract on systems, organs and tissues, at the dose used.

**Conclusions:** The toxicity study of the extract of *Spondias mombin* L. showed that a single dose is framed as unclassified according to the Shelede scale, under the experimental conditions used. It also established that the toxic dose of the extract is greater than 2 000 mg/kg in a single-dose study.

**Keywords:** medicinal plants; acute toxicity; toxicity test; *Spondias mombin*.

Recibido: 21/02/2020

Aceptado: 29/03/2022

## Introducción

En Cuba se concentran esfuerzos en el fortalecimiento del Sistema Nacional de Salud y una de las vías es a través de la validación científica de las plantas utilizadas tradicionalmente por sus potencialidades farmacológicas. En este sentido se hace necesario realizar investigaciones que permitan rescatar la práctica tradicional con el objetivo validar la experiencia clínica y social que guarda la población respecto al empleo de las plantas medicinales.

Es a través del Programa Nacional de Medicina Tradicional Cubano que se regula, entre otras cuestiones, las investigaciones científicas cuyo objeto de estudio son las Plantas Medicinales. Esto se conoce como “Ruta Crítica de Investigación en Plantas Medicinales”,<sup>(1)</sup> la cual constituye una guía metodológica de carácter orientador y donde los estudios toxicológicos constituyen un punto clave a tenerse en cuenta. Entre los ensayos descritos en esta ruta se encuentran los estudios toxicológicos de fase I, donde la toxicidad aguda por el método de las

clases (CTA) es un método alternativo al ensayo clásico y permite la estimación o evaluación de las características tóxicas de una sustancia por vía oral y su seguridad.<sup>(2)</sup>

*Anacardiaceae* Tiene alrededor de 81 géneros y 800 especies que son económicamente relevantes debido a la agricultura y la producción de alimentos.<sup>(3)</sup> Por otra parte; 17 especies, incluyendo siete taxa en los neotrópicos y diez especies en los trópicos asiáticos pertenecen al género *Spondias*.<sup>(4)</sup> Sin embargo, hay informes de especies venenosas como *Toxicodendron radicans* (L.). Otros miembros de *Anacardiaceae* muestran efectos citotóxicos,<sup>(5)</sup> hipoglucemiantes,<sup>(6)</sup> antiinflamatorios,<sup>(7)</sup> así como antiangiogénicos,<sup>(8)</sup> antitumorales<sup>(8,9)</sup> y efectos antimicrobianos,<sup>(10)</sup> Entre ellas *Spondias mombin* L. (jobo) conocido como jobo o ciruelo, es un árbol de amplia distribución tropical, común en la cercanía de los ríos y terrenos húmedos.

Se utiliza tradicionalmente en varias regiones del mundo en la confección de helado, bebida, aditivos/colorantes alimentarios y por sus propiedades medicinales. Actualmente pueden encontrarse diversas investigaciones donde se evalúa sus propiedades antisépticas, antimicrobianas,<sup>(10)</sup> antifúngicas,<sup>(11)</sup> antioxidantes,<sup>(12)</sup> anticolesterolémicas,<sup>(13)</sup> antiulceras,<sup>(14)</sup> entre otras.

Desde el punto de vista toxicológico esta planta se ha evaluado *in vitro* mediante varios test, entre ellos la toxicidad aguda oral a dosis única y repetida y estudios subcrónicos. Dichas investigaciones han sido fundamentalmente en extractos preparados con corteza de tallo o frutos, pero no de hojas y menos siendo el solvente un extracto hidroalcohólico.<sup>(10)</sup>

La presente investigación se hace necesaria ya que hasta el momento no se ha determinado la toxicidad aguda oral por el método de las clases de la planta que crece en Cuba. Por esta razón el objetivo de la presente investigación fue evaluar la toxicidad aguda oral a dosis única por el método de las clases de toxicidad aguda (CTA) del extracto hidroalcohólico al 70 % de las hojas de *Spondias mombin* en ratas *Sprague Dawley*.

## Métodos

Las hojas de *Spondias mombin* se recolectaron en áreas del poblado El Caney, Santiago de Cuba a través del proyecto universitario 9818/14 “Actividad antimicrobiana y seguridad de extractos de hojas de *Spondias mombin*”. Fueron identificados en el Centro Oriental de Ecosistemas y Biodiversidad (BIOECO) y se cotejó con ejemplar de herbario BSC 15 946 y el N° 969 de la espermateca.

El material vegetal (50 g) se pesó en balanza técnica (Sartorius), se secó en estufa a 40 °C y se trituró de forma manual a un tamaño inferior a 1 mm de diámetro. El extracto fue obtenido mediante maceración por 48 h en zaranda (Modelo THYS-2, Alemania), utilizando como solventes una mezcla alcohol-agua (70:30%). se concentró en un rotavapor (IKA RV Basic, Alemania) a una temperatura 40 °C hasta 50 mL. Su concentración se determinó basada en el contenido de sólidos totales disueltos y se conservó a 4°C hasta su posterior utilización.

El estudio se realizó cumpliendo las normas internacionales Guía 423 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico de la Comunidad Económica Europea (OECD2001) y lo establecido de manera ética para el cuidado y uso de animales de laboratorio, así como lo descrito en el Manual de los Procedimientos Operacionales de Trabajo de Toximed.<sup>(2,15)</sup>

Se utilizaron 6 ratas hembras *Sprague Dawley* (tres ratas por grupos control y tratado) procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), con un peso de 150 a 200 g y un periodo de cuarentena de 7 días. Se mantuvieron en condiciones convencionales, temperatura de 22 ± 3 °C, humedad relativa de 30-70 % como promedio y fotoperiodo de 10 h luz y 14 h oscuridad. La alimentación y el agua fueron *ad libitum* y 12 h previas al estudio fueron puestos en ayuno y se suministró pasadas tres horas de la administración de la sustancia a evaluar.

Los animales se pesaron al inicio del ensayo (día 0) para calcular el volumen a administrar a la dosis única de 2000 mg/kg de peso corporal. Se exploraron por observación clínica con especial énfasis en ojos, mucosas, piel, sistema respiratorio, patrones de comportamiento, actividad motora, letargo, salivación, sueño y coma. Las primeras 24 h la observación se realizó cada 4h y pasadas las primeras 24 h se realizó la observación diariamente.

Los animales se pesaron los días 0, 7 y 14. Se calculó la ganancia de peso por la diferencia en el pesaje: (día 7- día 0 y día 14-día 7). El pesaje de los animales se realizó siempre por la misma persona y en la misma balanza técnica (Sartorius). Pasados los 14 días del estudio y al no ocurrir muerte de ninguno de los animales a la dosis límite no fue necesario emplear dosis inferiores y se procedió a la eutanasia de los animales.

## Eutanasia

Al concluir los 14 días de observación, los animales se enviaron a la morgue, donde se sacrificaron mediante narcosis con Ketamina-50 mg. Por último, se les realizó la necropsia.

## Estudio anatomopatológico a nivel macroscópico

Para evaluar si hubo daño tras la administración de la sustancia en estudio y a qué nivel se realizaron exámenes macroscópicos de las superficies externas del cuerpo, todos los orificios, cavidades (craneal, torácica y abdominal). También los órganos (corazón, pulmón, hígado, riñones, estómago, intestinos, bazo y genitales), el timo, el encéfalo, los ganglios linfáticos, las glándulas sexuales accesorias y el tejido linfoide asociado a mucosa.

## Resultados

Después de la administración del extracto hidroalcohólico al 70 % de hojas de *Spondias mombin* y hasta los 14 días de observación se registró 100 % el de supervivencia con una conducta normal en los animales con reflejo postural normal, hábitos de aseo y respuesta habitual a los estímulos nociceptivos, así como consumo de alimentos y agua tal como corresponde a su especie.

### Comportamiento del peso corporal

El comportamiento de este parámetro en los animales del estudio no se vio afectado después de la administración del extracto (Tabla 1) En los primeros siete días hubo un incremento de peso aunque no fue significativo ( $p > 0,05$ ), sin embargo, a los 14 días se observó un incremento del peso corporal con diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre los días 7 y 0.

**Tabla 1-** Variación del peso corporal (g) de ratas *Sprague Dawley* durante el ensayo de la Toxicidad oral aguda por el Método de las Clases de Toxicidad Aguda (CTA) de un extracto fluido de hojas de *Spondias mombin L*

Grupo	Animal	Sexo	Dosis	Peso (gramos)			Variación de peso	
				0 días	7 días	14 días	D7-D0	D14-D0
Control	1	H	-	167,4	214,7	243,6	47,3	76,2
	2			167,8	220,9	238,9	53,1	71,1
	3			166,9	227,8	253,8	60,9	89,6
Experimental	1	H	2000 mg/kg	230,2	231,8	253,2	1,6	23
	2			210,6	213,1	227,0	1,5	16,4
	3			223,0	225,1	252,9	2,1	29,9

Leyenda: H = hembra; D = día.

## Signos clínicos

Los animales empleados en el ensayo fueron sometidos a una estricta observación y valoración clínica durante los 14 días de duración de este. No evidenciaron manifestaciones clínicas indicativas de toxicidad durante todo el tiempo que duró el ensayo, comportándose de manera similar al grupo control.

## Hallazgos de la necropsia

Según los exámenes realizados no hubo ninguna alteración anatomopatológica en las superficies externas del cuerpo, así como en los orificios y las cavidades examinadas, mostrando similitud a los animales tratados con los del grupo control. No se hubo cambio de coloración, tamaño o textura, en comparación con el grupo control, en los órganos como el corazón, pulmón, hígado, riñones, estómago, intestinos, bazo, timo, encéfalo, ganglios linfáticos. De igual forma ocurrió con los sistemas de órganos, donde ninguno de los animales de experimentación mostro alteraciones atribuibles al extracto evaluado.

## Discusión

La búsqueda de nuevos fármacos de origen natural lleva implícito la realización de una serie de investigaciones previas que incluyen las relacionadas con los estudios toxicológicos que cumplen la finalidad de determinar la seguridad de su uso.

El Método de las clases de toxicidad aguda (CTA) constituye un paso inicial imprescindible para el establecimiento posterior de los regímenes de dosis a emplear con diferentes fines, permitiendo al mismo tiempo establecer varias características de la sustancia en estudio. La clasificación de la misma estará en dependencia de la presencia o ausencia de mortalidad o del estado moribundo del biomodelo utilizado. Determinar la toxicidad aguda oral a dosis única por el método de CTA al extracto fluido hidroalcohólico al 70 % preparado a partir de las hojas de la especie *Spondias mombin* L. permitió además de clasificar el extracto tener una aproximación de la posible dosis a utilizar.

El peso corporal constituye uno de los parámetros más importantes dentro de un estudio toxicológico, porque sus alteraciones son un indicador sensible de la toxicidad causada por un compuesto químico. El incremento del peso a los 14 días fue considerado normal, ya que se corresponde con lo planteado en las Normas de referencia para el uso y cuidado de los animales de laboratorio, en relación con la especie utilizada.<sup>(15)</sup>

*Barbosa* y otros<sup>(16)</sup> plantearon que en un estudio similar a la presente investigación con el extracto de *Spondias tuberosa* no se observó mortalidad, ni signos clínicos o tóxicos graves durante todo el periodo experimental. No hubo diferencias en el aumento de peso corporal y la ingesta total de alimentos entre los grupos control y los extractos a diferentes dosis fueron de 300 y 2 000, aunque la dosis más alta redujo la ingesta de alimentos (45 %) y agua (50 %) al primer día.

*Moke* y otros<sup>(6)</sup> no registraron muerte de los animales en experimentación (ratas y ratones) al evaluar la toxicidad aguda oral de *Spondias mombin*. Estos autores tampoco reportaron signos obvios de toxicidad en todos los grupos tratados y el LD<sub>50</sub> del extracto fue superior a 5000 mg de extracto/kg de peso corporal.

En la presente investigación el incremento del peso corporal en los primeros siete días fue poco. Este hecho puede estar relacionado con el efecto de los fitocompuestos presentes en el extracto sobre los animales. Aunque los animales no mostraron manifestaciones clínicas indicativas de toxicidad, existen evidencias del efecto de algunos fitocompuestos presentes en el extracto sobre los sistemas biológicos.

Los extractos hidroalcohólicos de la planta *Spondias mombin* L. que crece en Cuba son ricos en flavonoides, taninos y fenoles.<sup>(17,18)</sup> Estos compuestos pueden provocar alteraciones a nivel celular debido a sus propiedades tensoactivas. Se ha demostrado que los flavonoides ejercen efectos sedantes y/o analgésicos sobre el Sistema Nervioso Central.<sup>(19)</sup> Estos efectos pueden estar relacionados con la poca ganancia de peso durante los primeros 7 días por la reducción transitoria en la ingesta de alimentos y agua. En dicho extracto también existen azúcares reductores y proteínas los cuales podría provocar sensación de saciedad en el animal al suplicar las necesidades del metabolismo celular.

Según *Viola* y otros<sup>(20)</sup> muchos estudios han correlacionado las afinidades de diversos flavonoides para los sitios de unión a las benzodiazepinas localizados con los receptores del ácido gamma aminobutírico (GABA) a sus efectos farmacológicos *in vivo* como el efecto anticonvulsivo, sedante o ansiolítico.<sup>(22)</sup> Según diversos estudios los flavonoides tienen efectos sedantes en roedores y su presencia en este extracto podría explicar en parte la reducida ganancia de peso de los primeros siete días.

Sin embargo, ya en los 7 días restantes la ganancia de peso fue mayor, lo cual puede relacionarse a que al ser un estudio a dosis única, los efectos de los fitocompuestos presentes en el extracto han disminuido o cesado.



Un indicador importante para la determinación de la toxicidad de cualquier sustancia lo constituye la evaluación de las manifestaciones clínicas, ya que es posible conocer daños asociados a lesiones en sistemas de órganos, que traen por resultado alteraciones en sus funciones. Además, se plantea que toda sustancia tóxica produce alteraciones anatomofisiológicas, que se manifiestan en modificaciones en el cuadro clínico general, y éstas dependen de la severidad y extensión de la lesión, así como de los sistemas de órganos involucrados, duración de la exposición, concentración de la sustancia en sangre, edad y salud general previa del animal.<sup>(23)</sup>

En la presente investigación se evidencia la inocuidad de este producto y se puede concluir que en el biomodelo animal utilizado y bajo las condiciones experimentales empleadas el extracto de hojas de *Spondias mombin L.* no provocó alteraciones anatomopatológicas atribuibles a su efecto sobre sistemas, órganos y tejidos, a la dosis utilizada.

Por lo tanto, el ensayo de Toxicidad Oral Aguda por el Método de las clases de toxicidad aguda (CTA) del extracto, lo enmarca como “sin clasificar”, según la escala Shelede. Permitió establecer que la dosis tóxica del extracto es superior a 2 000 mg/kg en estudio de dosis única. Se recomienda la realización de otros estudios toxicológicos como los de dosis repetidas, toxicidad crónica y subcrónica a extractos de hojas de *Spondias mombin L.* para lograr su registro como medicamento de origen natural.

### Agradecimientos

Se agradece la colaboración de la estudiante de Licenciatura en Biología, Lourdes Losada Martínez.

### Referencias bibliográficas

1. MINSAP. Guías Metodológicas para la investigación en Plantas Medicinales. MINSAP. 1997 [acceso: 13/08/2021]:20-25. Disponible en: <http://instituciones.sld.cu/cencec/guia-metodologica-para-la-investigacion-del-desarrollo-de-un-fitomedicamento>
2. OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals. Acute Toxic Class Method. Section 4, Health effects. OECD. 2001;423:1-14. DOI: <https://doi.org/10.1787/9789264071001>

3. Aguilar Barajas E, Sork VL, González Zamora A, Rocha Ramírez V, Arroyo Rodríguez V, Oyama K. Isolation and characterization of polymorphic microsatellite loci in *Spondias radlkoferi* (Anacardiaceae). *Appl Plant Sci.* 2014;3:1-3. DOI: <https://doi.org/10.3732/apps.1400079>
4. Miller A, Schaal B. Domestication of a Mesoamerican cultivated fruit tree, *Spondias purpurea*. *Proc Natl Acad Sci (USA).* 2005;102:12801-6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0505447102>
5. Guedes J, Alves Filho E, Silva M, Rodrigues T, Ramires C, Lima M, *et al.* GC-MS-Based Metabolomic Profiles Combined with Chemometric Tools and Cytotoxic Activities of Non-Polar Leaf Extracts of *Spondias mombin* L. and *Spondias tuberosa*. *J Braz Chem Soc.* 2020:1-10. DOI: <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190185>
6. Moke EG, Ilodigwe EE, Okonta JM, Emudainohwo J, Oghenebrorie T, Ajaghaku D, *et al.* Antidiabetic Activity and Toxicity Evaluation of Aqueous Extracts of *Spondias mombin* and *Costus aferon wistar* Rats. *British J Pharmac Research.* 2015;6(5):333-42. DOI: <https://doi.org/10.9734/BJPR/2015/17519>
7. Gomes MS, Uchoa Lins RDA, Zucolotto Langassner SM, Dantas da Silveira EJ, de Carvalho TG, de Sousa Lopes MLD, *et al.* Anti-inflammatory and antioxidant activity of hydroethanolic extract of *Spondias mombin* leaf in an oral mucositis experimental model. *Arch Oral Biol.* 2020;111:104664. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104664>
8. Rey Blanes C, Perez Portero Y, Morris Quevedo HJ, Casas V, Abdala R, Medina M, *et al.* “*In vitro* evaluation of the antitumoral and antiangiogenic effects of extracts from *Spondias mombin* L. leaves”. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020;131:110716. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110716>
9. Metibemu DS, Akinloye OA, Akamo AJ, Okoye JO, Ojo DA, Morifi E, *et al.* Carotenoid isolates of *Spondias mombin* demonstrate anticancer effects in DMBA-induced breast cancer in Wistar rats through X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) antagonism and anti-inflammation. *J Food Biochem.* 2020;44(12):e13523. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13523>
10. Chaves TP, Cavalcanti CE, Delcio de Castro F, Silva H, Silva JS, Dantas AM. Phytochemical composition and antimicrobial and toxicological activity of *Spondias mombin* L. (jobo). *Rev Cubana Plant Med.* 2018 [acceso: 17/06/2021];23(4). Disponible en: <http://www.revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/view>
11. Freitas RF, Canelli AP, Aro AA, Sartoratto A, Franzini CM, Góes VF. *In vitro* evaluation of the efficacy of cajá (*Spondias mombin* L.) and soursop (*Annona muricata* L.) hydroalcoholic

- extract on oral microorganisms. Braz J Development. 2020;6(9):66772-93. DOI: <https://doi.org/10.34117/jbdv6n9-204>
12. Akinmoladun A, Adelabu A, Saliu I, Adetuyi A, Olaleye M. Protective properties of *Spondias mombin* Linn leaves on redox status, cholinergic dysfunction and electrolyte disturbance in cyanide-intoxicated rats. Sci Prog. 2021;104(2):368504211011866. DOI: <https://doi.org/10.1177/00368504211011866>
13. Ferreira B, Rodrigues H, Guimarães M, Altemir A, Costa I. Estudo etnofarmacológico das plantas medicinais com presença de saponinas e sua importância medicinal. Rev da Saúde da AJES. 2019 [acceso: 23/05/2021];5(9):16-22. Disponible en: <http://www.revista.ajes.edu.br/index.php/sajes/article/view/302/238>
14. Brito AS, Ferreira A, Italo S, Rodrigo SA, Bezerra JC, Souza IT, *et al.* “Antiulcer Activity and Potential Mechanism of Action of the Leaves of *Spondias mombin* L.”, Oxidative Med Cellular Longevity. 2018;1731459:20. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1731459>
15. CENPALAB. Guía para el cuidado, uso y reproducción de los animales de experimentación en el CENPALAB. La Habana: CENPALAB; 2000. pp. 8-18.
16. Barbosa HM, Jailson NT, Araújo AS, Duarte FS, Albuquerque UP, Jeymesson RC, *et al.* Acute Toxicity and Cytotoxicity Effect of Ethanolic Extract of *Spondias tuberosa* Arruda Bark. Hematological, Biochemical and Histopathological Evaluation. Anais Acad Bras Ciênc. 2016;88(3):1993-2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201620160041>
17. Pérez Portero Y, VeraAyala A, García Díaz J, Escalona Arranz JC, Casals Hung M. Estabilidad físico-química del extracto hidroetanólico al 70 % de hojas de *Spondias mombin* L. Rev Cubana Quim. 2021 [acceso: 20/09/2021];33(3):283-303. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2224-54212021000300305](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-54212021000300305)
18. Fernandes BF, Gonçalves HR, Guimarães MR, Alves AA, Bieski IG. Estudo etnofarmacológico das plantas medicinais com presença de saponinas e sua importância medicinal. Rev Saúde da AJES. 2019 [acceso: 23/08/2021];5(9):16-22. Disponible en: <https://revista.ajes.edu.br/index.php/sajes/article/view/302/238>
19. Fernández SP, Wasowski C, Loscalzo LM, Granger RE, Johnston GA, Paladini AC, *et al.* Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides. Eur J Pharmacol. 2006;539:168-176. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.04.004>
20. Viola H, Wasowski C, Levide SM, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, *et al.* Apigenin a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors – ligand with anxiolytic effects. Planta Med. 1995;61:213-216. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-958058>

21. Goutman JD, Waxemberg MD, Donate Oliver F, Pomata PE, Calvo DJ. Flavonoid modulation of ionic currents mediated by GABA (A) and GABA (C) receptors. Eur J Pharmacol. 2003;461:79-87. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(3\)01309-8](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(3)01309-8)
22. Jäger AK, Saab L. Flavonoids and the CNS. Molecules. 2011;16:1471-85. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules16021471>
23. Hayes W. Principles and methods of toxicology. 2nd ed. New York; Raven Press; 1994. pp. 54-58.

### Conflicto de intereses

Los autores refieren que no existen conflictos de intereses

### Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* Yalina Perez Portero.

*Curación de datos:* Clara Azalea Berenguer Rivas, Elizabeth Rodriguez Leblanch.

*Análisis formal:* Clara Azalea Berenguer Rivas, Yalina Perez Portero, Elizabeth Rodriguez Leblanch.

*Adquisición de fondos:* Yalina Perez Portero.

*Investigación:* Yalina Perez Portero, Elizabeth Rodriguez Leblanch.

*Metodología:* Clara Azalea Berenguer Rivas, Elizabeth Rodriguez Leblanch.

*Administración del proyecto:* Yalina Perez Portero.

*Recursos:* Clara Azalea Berenguer Rivas, Yalina Perez Portero, Elizabeth Rodriguez Leblanch.

*Software:* Edgar Puente Zapata.

*Supervisión:* Yalina Perez Portero.

*Validación:* Edgar Puente Zapata.

*Visualización:* Yalina Perez Portero, Clara Azalea Berenguer Rivas.

*Redacción del borrador original:* Yalina Perez Portero, Elizabeth Rodriguez Leblanch.

*Redacción, revisión y edición:* Yalina Perez Portero, Clara Azalea Berenguer Rivas.