

Ensayo clínico fase I para evaluar la terapia con *Gliricidia sepium* en lesiones cutáneas de primates de la familia Cebidae

ANGELA ZULUAGA DE CADENA¹, R. ISABEL UPEGUI², CARLOS J. RODRÍGUEZ³, MARTHA CECILIA OCAMPO⁴, MARCOS RESTREPO ISAZA⁵, GABRIEL JAIME PARRA⁶, YOLANDA TORRES DE GALVIS⁷

Forma de citar: Zuluaga A, Upegui I, Rodríguez CJ, Ocampo MC, Restrepo M, Parra GJ, Torres Y. Ensayo clínico fase I para evaluar la terapia con *Gliricidia sepium* en lesiones cutáneas de primates de la familia Cebidae. Rev CES Med 2005; 19(1): 9-19

RESUMEN

Desde hace algún tiempo se ha incrementado la aplicación de opciones terapéuticas no tradicionales, como es el uso de plantas a las que se les atribuyen propiedades medicinales. Entre las especies vegetales que han despertado interés por su acción *in vitro* contra algunos de los agentes que causan infecciones dermatológicas, está *Gliricidia sepium*, que se conoce popularmente con el nombre de "matarratón". Para evaluar la actividad de *G. sepium* como tratamiento tópico en el manejo de infecciones cutáneas se diseñó un ensayo utilizando el extracto acuoso de la planta en monos de la familia Cebidae.

Se realizó un ensayo clínico fase I en un grupo de 16 primates, de los cuales se eligieron 5 con lesiones cutáneas: 3 monos *Alouatta seniculus*, un *Cebus capucinus* y un *Cebus apella*. El extracto acuoso de la planta se aplicó durante cinco semanas, dos veces al día, de la siguiente forma: En los monos del género *Alouatta*, que permiten contacto directo con el humano, se aplicó con un algodón en las lesiones; a los monos de la especie *capucinus* se les colocó en un recipiente de cemento para que ellos se bañaran con el producto; finalmente, a los monos de la especie *apella*, que son agresivos, se les

¹ Dermatóloga. Jefe Dermatología - Facultad de Medicina CES. Grupo Dermatología CES. E-mail: azuluaga@epm.net.co

² MD. Facultad de Medicina CES.

³ MD. Saludcoop.

⁴ MD. Veterinaria. Directora Zoológico Santa Fe Medellín.

⁵ Especialista en Medicina de Laboratorio. Asesor Científico Instituto Colombiano de Medicina Tropical. Grupo Medicina Tropical.

⁶ Biólogo. Instituto Colombiano de Medicina Tropical. Grupo Medicina Tropical.

⁷ Magister en Salud Pública. Coordinadora Investigaciones - Facultad de Medicina CES. Grupo Observatorio de la Salud Pública.

Recibido: 20 junio/ 2005, Revisado: 5 julio/ 2005, Aceptado: 15 Julio/ 2005

rociaba el extracto en su jaula. A cada uno de los animales se les realizó un examen directo con KOH y un cultivo micológico al inicio y al final del tratamiento. A la extensión del compromiso cutáneo se le realizó seguimiento por medio de imágenes fotográficas de las lesiones clínicas utilizando luz de Wood y luz directa.

Se describen las lesiones alopecicas descamativas en los cinco animales y el resultado del cultivo. Los cuatro primeros animales lograron la desaparición casi completa de las lesiones cutáneas, sin efectos secundarios. El caso número 5 muere en la primera semana de terapia por una falla multisistémica a consecuencia de quemaduras eléctricas previas. Los resultados micológicos son inconsistentes y no se relacionan con la respuesta clínica. Durante el seguimiento que se realizó por 5 semanas más, no se observaron recaídas de sus lesiones.

El conocimiento de la micosis y sus agentes etiológicos en animales es muy escaso. Desconocemos el papel que juegan los agentes aislados en la piel de los monos. Fue evidente la mejoría clínica de los animales durante el período de tratamiento y en el seguimiento posterior no se observaron recaídas. Se resalta el hecho de que no se presentaron signos de toxicidad ó efectos adversos que contraindicaran su uso. Estandarizar el método de aplicación de la planta, evaluar los resultados del tratamiento con *Gliricidia sepium* y su seguridad en tan escaso número de animales y extrapolarlos a seres humanos, es realmente complicado. Sin embargo, se ofrece una alternativa terapéutica barata y segura a las poblaciones de bajos recursos económicos en zonas tropicales donde el matarratón es de fácil obtención.

PALABRAS CLAVE

Gliricidia

Matarratón

Primates

Lesiones cutáneas

Micosis

SUMMARY

For some time, the application of not traditional therapeutic options has been increased, as is the use of plants to the ones are attributed medicinal properties. Among the vegetable species that have awoke interest for its action in vitro against some of the agents that cause dermatological infections is *Gliricidia sepium*; that is known popularly with the name of "Matarratón". In order to evaluating the activity of *G. sepium* as topical treatment of cutaneous infections, we designed a trial utilizing a watery extract of the plant in monkeys of the *Cebidae* family .

A clinical phase I trial was carried out in a group of 16 primates, of which ones were chosen 5 with cutaneous wounds: 3 *Alouatta seniculus* monkeys, a *Cebus capucinus* and a *Cebus apella*. The watery extract of the plant was applied during five weeks, two times a day, in the following way: to the monkeys of the kind *Alouatta*, that permit direct contact with the humans, we applied the substance with a cotton on the wounds; to the monkeys of the species *capucinus*, it was placed in a cement container so that they bathed with the product; finally, to the monkeys of the species *apella*, that are aggressive, the extract was sprinkled over them inside its cage.

To each one of the animals a direct exam with KOH and a micological cultivation, was carried out at the beginning and at the end of the trial. To the extension of the cutaneous commitment we realized a monitoring through photographic images of the clinical wounds utilizing light of Wood and direct light.

We described the wounds with alopecia and desquamation in the five animals and the result of the cultivation. The four first animals achieved an, almost, complete disappearance of the cutaneous wounds, without secondary effects. The case number five died in the first week of therapy because of a multisystemic failure caused by previous electric burns. The micological results are unstable and do not relate to the clinical answer.

During the monitoring that was carried out for 5 weeks, they were not observed fallens of their lesions.

The knowledge of the micosis and its ethiological agents in animals is very scarce. We do not know the role that play

the isolated agents in the monkey's skin. It was evident the clinical improvement of the animals during the treatment period and in the subsequent monitoring we do not observed fallens. We rebrand the fact that there was not observed signs of toxicity or adversed effects that contraindicate its use. to standarize a method of application for the plant, to evaluate the results of the treatment with *Gliricidia sepium* and its security in so scarce number of animals, and to extrapolate them to human beings, is really complicated. Nevertheless, we offer an inexpensively and sure therapeutic alternative to the populations of low economic resources in tropical zones, where the matarratón is of easy acquisition.

KEY WORDS

Gliricidia

Mother of cocoa

Primates

Skin lesions

Micosis

INTRODUCCIÓN

Desde hace algún tiempo se ha incrementado la aplicación de opciones terapéuticas no tradicionales, como es el uso de plantas a las que se les atribuyen propiedades medicinales.^(1,2) Las infecciones dermatológicas en humanos, como las micosis cutáneas, son enfermedades comunes en poblaciones, especialmente en la rural, que tienen condiciones de marginalidad y quienes tienen pocas posibilidades de adquirir medicamentos antimicóticos por su alto costo.

Las dermatitis producidas por hongos en primates del nuevo mundo no han sido muy estudiadas y los reportes son muy vagos. Los hongos más reportados en las lesiones cutáneas son: *Microsporum canis*, *Microsporum distortum*, *Actinomyces sp.*, *Tricophytum sp.*, *Epidermophyton sp.*, *Dermatophilus sp.*^(3,4)

La *Candida albicans* se encuentra principalmente ocasionando lesiones sistémicas pero no se descarta su presencia en la piel como patógeno, teniendo en cuenta que estos animales se inmunosuprimen fácilmente por las condiciones de cautiverio al cual han sido sometidos, por el cambio de grupo y por la alimentación.⁽⁵⁾ Las lesiones más comunes son alopécicas numulares. Muchas veces las lesiones alopécicas son causadas por exceso de acicalamiento, peleas, ectoparásitos, disfunciones hormonales, infecciones bacterianas, virales, entre otros.⁽⁶⁾

Entre las especies vegetales que han despertado interés por su acción contra algunos de los hongos que causan infecciones dermatológicas, está *Gliricidia sepium*, que se conoce popularmente con el nombre de "matarratón".⁽⁷⁻¹⁰⁾ Pertenece a la familia Leguminosae, es un árbol endémico de Centroamérica y de algunas regiones de Suramérica, alcanza entre 3 y 15 m de altura, tiene hojas compuestas, con 7 a 21 hojuelas elípticas, verdes en el haz y grises en el envés. Las flores son rosadas o blancas en grupos, normalmente sobre ramas sin hojas, el fruto es en vaina aplanada de 10 a 20 cm. de largo con tres a ocho semillas.^(8, 11-14)

Esta planta ha recibido varios usos entre los cuales sobresalen, la fabricación de cercas vivientes; muebles resistentes a la pudrición y a las termitas; forraje para la alimentación de ganado, principalmente cabras; uso del polen en la industria apícola; producción de carbón vegetal; fertilizante orgánico, insecticida, raticida, antipirético, fungicida, antibiótico y con propiedades para la declorinación reductiva del DDT sin propiciar la formación de metabolitos secundarios tóxicos.^(10-12, 15-19) Se mencionan como metabolitos de la planta con acción antimicóticas: Terpenos, flavonoides, fotocumarinas, taninos, lignanos, benzenoides, alcanos, saponinas, glucósidos y fenilpropanoides.⁽²⁰⁻²⁵⁾

La *Gliricidia sepium* ha sido objeto de algunos estudios *in vitro* obteniendo hallazgos relevantes en cuanto a su utilidad medicinal. En estas investigaciones se logró observar de manera considerable, aunque variable, su actividad fungicida y fungistática sobre microorganismos patógenos

considerados causantes comunes de micosis cutáneas en seres humanos. Estos son: *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* (var. *algodonosa*), *Trichophyton rubrum*, *Criptococcus neoformans* y *Epidermophyton floccosum*.^(23, 26, 27) Así mismo se evaluó la actividad de la planta contra otros agentes infecciosos como: *Drechslera oryzae*, *Cladosporium cucumerinum* y *Candida albicans*, encontrando que su actividad inhibitoria sobre el crecimiento y desarrollo de estos patógenos fue menos eficaz.^(23, 26) Como resultado de estos trabajos se logró comprobar la actividad antifúngica de uno de los metabolitos de la planta, la medicarpina, localizada principalmente en el tallo y la hoja de *G. sepium*.⁽²⁴⁾ Los anteriores estudios muestran la actividad de *G. sepium* como antimicótico *in vitro*. Sin embargo, hasta el momento, no se han llevado a cabo investigaciones que demuestren su aplicación clínica o toxicidad en seres humanos. En relación con el uso tradicional de la planta en forma tópica u oral en muchas regiones de Suramérica, no se han informado casos de intoxicación en personas.⁽²⁰⁻²⁵⁾

Con el fin de evaluar la actividad del matarratón como tratamiento tópico en el manejo de infecciones cutáneas causadas por hongos, se diseñó un ensayo clínico utilizando el extracto acuoso de *G. sepium* en monos de la familia Cebidae.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Se realizó un ensayo clínico fase I en un grupo de primates de la familia Cebidae con lesiones cutáneas, en quienes se aplicó extracto de *Gliricidia sepium*, por un período de 5 semanas.

Población de estudio

En el presente estudio se trabajó con 16 primates que presentaban alguna alteración en la piel, de los cuales fueron muestreados solamente 5 que pertenecen a 3 especies (ver cuadro No. 1).

Cuadro No. 1

Primate	Hábitat	Manejo	Afectados	Muestreados	Tratados
Especie					
<i>Cebus capucinus</i>	Piso y una pared en Cemento el resto en malla galvanizada. Jaula de manejo en malla galvanizada. Plancha térmica para dormir.	Alimentación una vez al día. Lavado y desinfección diaria.	6 /6	1	6/6
<i>Cebus apella</i>	Piso y una pared en cemento el resto en malla galvanizada. Jaula de manejo en malla galvanizada Plancha térmica para dormir.	Alimentación una vez al día. Lavado y desinfección diaria.	6/6	1	6/6
<i>Alouatta seniculus</i>	Piso en cemento el resto en malla galvanizada y cajón con plancha térmica para dormir.	Alimentación 2 veces al día. Lavado y desinfección diaria.	4/4	3	4/4

Se eligieron 5 primates de la familia Cebidae con lesiones cutáneas clínicamente compatibles con micosis:

1. *Alouatta seniculus* (mono aullador rojo) macho adulto llamado "Perro".
2. *Cebus capucinus* (mono capuchino) hembra juvenil, identificado con microchip #047609351
3. *Cebus apella* (mono cachudo) macho juvenil, identificado con microchip # 047847528
4. *Alouatta seniculus* (mono aullador rojo) macho juvenil, llamado "Dientes"
5. *Alouatta seniculus*, (mono aullador rojo) juvenil de nombre "Luz"

Lugar del estudio

Se realizó en el zoológico Santa Fe de Medellín, Departamento de Antioquia, Colombia, en una altitud de 1440 metros sobre el nivel del mar, con una temperatura ambiental promedio de 21 a 22 grados centígrados y una extensión de 4 hectáreas. El Zoológico cuenta con 74 primates del Nuevo Mundo pertenecientes a 12 especies.

Los hábitat en que se alojan los monos capuchinos y cachudos están construidos en cemento y malla galvanizada. Con una área de 4m de ancho x 5m de largo x 4m de alto y una jaula de manejo de 1m de ancho x 2m de largo x 0.60m de alto. El hábitat de los monos aulladores rojos tiene piso de cemento, está totalmente recubierta de malla galvanizada y techo de eternit, de 2m de ancho x 2m de largo x 2.5m de alto. Todos con plancha térmica.

El manejo de los animales comprende el lavado y la desinfección diaria de su hábitat. La alimentación se da una vez al día a los capuchinos y cachudos y 2 veces a los aulladores. En el estudio, la aplicación del extracto de *Gliricidia sepium* se hizo 2 veces al día.

DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Recolección de muestras vegetales y obtención de extractos

El material vegetal se colectó en buenas condiciones físicas y sanitarias. Con la ayuda de tijeras corta ramas, se colectaron 5 kilos de hojas de árboles ubicados en un sitio alejado de vías vehiculares, se empacaron en costales y se trasladaron al Instituto Colombiano de Medicina Tropical-CES. Una vez en el laboratorio, el material se limpió con una brocha pequeña y un paño para eliminar el polvo, musgo, líquenes, insectos etc., luego se lavó con abundante agua destilada. El material se empacó en bandejas, se rotuló y se pesó antes de llevarlo a una estufa a 50° C, para someterlo a secado, hasta que el material vegetal alcanzara un peso constante, es decir que no variara en los pesajes siguientes. El material seco se dejó enfriar y se maceró. Para la preparación del extracto total se tomaron 100 gramos del macerado y se preparó un extracto a concentración peso a volumen (P/V) de 100g por 5 litros de agua, este extracto fue refrigerado hasta su uso.

Toma de muestra

A cada uno de los primates se les realizó un examen directo con KOH entre lámina y laminilla, raspando las lesiones con bisturí estéril para obtener las escamas de la epidermis, recolectándolas en una caja de Petri. En esta preparación se buscaron micelios y esporos de hongos. El mismo material se sembró en una caja de Mycosel agar® y en dos de Sabouraud Dextrosa agar®. Después de 30 días de incubación a temperatura ambiente, se hizo la lectura de las cajas. Al observarse colonias de hongos, se hizo la clasificación correspondiente. Estos exámenes se tomaron antes de iniciar la aplicación del extracto y al final del tratamiento.

Aplicación del extracto

Se aplicó desde el 19 de abril de 2005 hasta el 24 de mayo de 2005. Por las condiciones de manejo de los pacientes, se aplicó el producto de las siguientes maneras:

- A los monos aulladores, en los cuales se permite el contacto directo con el humano porque son poco agresivos, se les aplicó 2 veces al día con un algodón en las lesiones.
- A los capuchinos se les colocó, en un recipiente de cemento de 50 cm de largo x 35 cm de ancho x 4 cm de profundidad. Ellos se bañaban con el producto. Les gustaba untárselo, el olor los atraía y lo hacían en la mañana y en la tarde.
- A los monos cachudos, que son muy agresivos, se les encerraba en la jaula de manejo y se les rociaba en la mañana y en la tarde.

Evaluación del compromiso cutáneo

La extensión del compromiso cutáneo se evaluó por medio de imágenes fotográficas de las lesiones clínicas, con luz directa y luz de Wood. Las fotografías se tomaron con una cámara Nikon Coolpix 4300®, antes de iniciar el tratamiento (4 de abril de 2005), a los 15 días de comenzar su aplicación (mayo 3 de 2005) y al final del tratamiento (mayo 24 de 2005). La luz de Wood utilizada fue una lámpara de longitud de onda larga de 365 nm, (Spectraline Mode EA 740, Spectronic corporation Westbory , N.Y.)®

RESULTADOS

Descripción de los casos

CASO NÚMERO 1

Mono aullador rojo identificado con el nombre de "Perro", macho adulto, con placas alopécicas descamativas en cara, antebrazo izquierdo y cola. El directo con KOH de miembro superior reportó restos de micelio, y de lesión en la cola, blastoconidias. En el cultivo del miembro superior se aísla *Scytalidium hialinum*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes*. Con la luz de Wood el contraste, en las zonas alopécicas, se hacía mayor y resaltaban pequeñas áreas fluorescentes (Fotografía No. 1).

CASO NÚMERO 2

Mono cachudo, identificado con el chip # 047847528, macho, juvenil, en buen estado, con

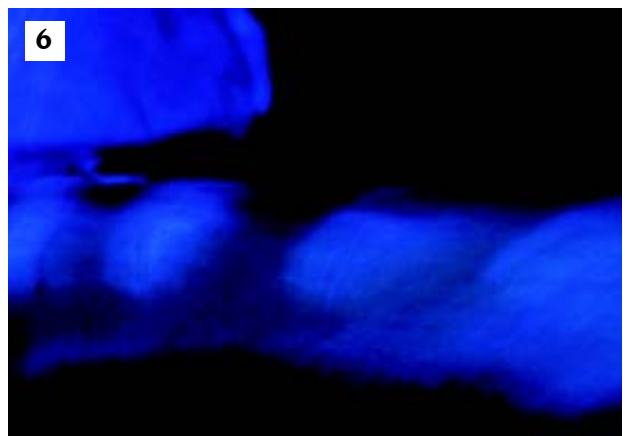
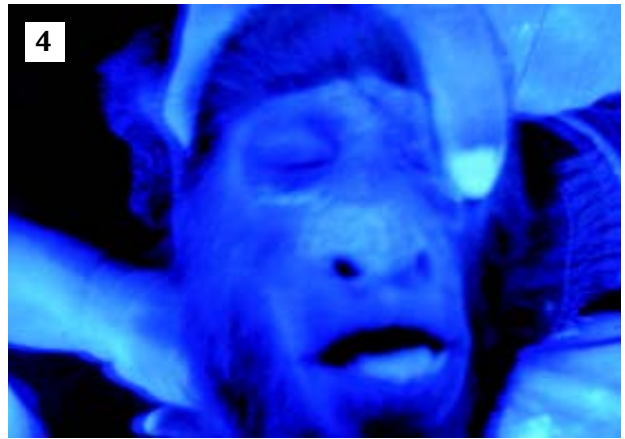
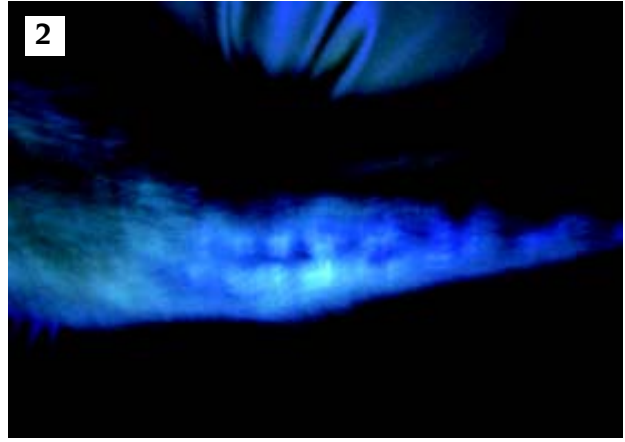
placas alopécicas descamativas localizadas en costado derecho y dorso. Con la luz de Wood se hizo mas evidente el contraste entre la piel sana y la alopecia, pero no hubo una verdadera fluorescencia. El directo con KOH reportó blastoconidias y en el cultivo se aisló *Cándida sp.* El 19 de abril se inicia tratamiento con "matarratón" en baños. La evaluación clínica mostró un completo repoblamiento del pelo, sin descamación ni fluorescencia con la luz de Wood al mes y en el cultivo de control se aisló nuevamente *Candida sp.*

CASO NÚMERO 3

Mono capuchino identificado con el chip #047609351, hembra juvenil, con placas alopécicas descamativas en cola y miembro posterior izquierdo. Con la luz de Wood no se evidenció una verdadera fluorescencia. El directo con KOH de la cola y miembro posterior izquierdo fueron negativos; el cultivo del miembro posterior fue negativa y de la cola se aisló *Fusarium sp.* Recibió tratamiento con "matarratón" en baños, mostrando completo repoblamiento del pelo en la cola y parcial en el miembro posterior izquierdo, en la evaluación a las 5 semanas. La descamación desapareció completamente en ambos sitios y la fluorescencia con la luz de Wood fue negativa. Al cultivo se aisló nuevamente *Fusarium sp.*

CASO NÚMERO 4

Mono aullador rojo identificado con el nombre de "Dientes", macho, juvenil, quien presentaba dos placas alopécicas descamativas en el dorso, que se hacían más evidentes con la luz de Wood. Había estado en tratamiento antimicótico con clotrimazol en crema y baños con ketoconazol en champú por un mes los cuales se habían suspendido el 25 de marzo. El directo con KOH y el cultivo fueron negativos. Después del tratamiento nuevo pelo cubrió completamente su dorso. El control después del tratamiento fue positivo al examen directo con restos de micelio y en el cultivo no se logró aislamiento de hongos por la alta contaminación microbiana.



Fotografías 1-6. Lesiones del mono aullador rojo del caso número 1 al inicio del estudio. En 1 y 2 se aprecia placa alopecica descamativa en antebrazo izquierdo con luz natural y que fluoresce con la luz de Wood. En 3 y 4 se observa placa descamativa brillante en la nariz, que fluoresce con la luz de Wood (derecha). En 5 y 6 se aprecian placas alopecicas múltiples en el dorso de la cola con luz natural (izquierda) y luz de Wood (derecha).

Después de recibir el tratamiento con la planta aplicada directamente en las lesiones, se notó marcada mejoría clínica con desaparición completa de la placa en la cara y repoblamiento parcial del pelo, sin descamación en la cola y el miembro superior izquierdo. Al final de la terapia, en el miembro superior se aisló *Trichophyton sp.* y en la cola *Candida sp.* (Fotografía No. 2).



Fotografías 7-10. Lesiones del mono aullador rojo del caso número 1 al final de la intervención: 7 y 8 desaparición de la placa descamativa en cara con luz natural (izquierda) y luz de Wood (derecha). Repoblamiento del pelo y desaparición de la descamación en la cola (9) y en el antebrazo izquierdo (10).

CASO NÚMERO 5

Mono aullador rojo, identificado por el nombre de "Luz", hembra juvenil, quien había llegado al Zoológico el 3 de abril de 2005 con quemadura eléctrica en las dos manos y boca, e infección en las manos quemadas. Se estabilizó con líquidos intravenosos y se inició terapia con lincomicina. Se encontraba en regular estado. Presentaba placas alopécicas, descamativas extensas que comprometían el dorso, cara y manos, quedando sólo pequeñas áreas de piel con pelo. A la luz de Wood las lesiones resaltaban pero no había una verdadera fluorescencia. Al directo con KOH se observaron blastoconidias y en el cultivo se aisló *Aspergillus flavus*

· y *Fusarium sp.* Se inició tratamiento el 19 de abril
 · con el extracto aplicado directamente en las zonas
 · alopécicas, con buena tolerancia. Los encargados
 · del manejo diario del animal en el Zoológico repor-
 · taron alguna mejoría subjetiva de las lesiones cutá-
 · neas. No se alcanzaron a hacer controles clínicos
 · ni de laboratorio pues el 29 de abril muere por una
 · falla multiorgánica, comprobada por la necropsia.

DISCUSIÓN

· La relevancia del presente estudio radica en que,
 · en la Facultad de Medicina del CES se da inicio a

una nueva línea de investigación basada en el conocimiento generado por la etnomedicina, que permitirá la recuperación del conocimiento ancestral sobre el uso de la riqueza natural en nuestro país, aportando evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de plantas medicinales. Dada su importancia se consideró necesario el trabajo interdisciplinario para lograr los objetivos propuestos.

La *Gliricidia sepium* ha sido utilizada por la población rural de Centro y Sur América como tratamiento para múltiples enfermedades dermatológicas. El conocimiento sobre sus propiedades medicinales ha sido conservado a través de la tradición oral; y es por esto que científicos como Cáceres A. et al,^(23, 26) Bernal HY y Correa JE,⁽¹⁶⁾ García H,⁽¹⁰⁾ Mendieta RM⁽⁹⁾ y Parrota JA,⁽¹¹⁾ pertenecientes a reconocidas universidades, han llegado a conocer y a estudiar sus características, sus usos y su mecanismo de acción en un ambiente de laboratorio para tratar agentes patógenos como bacterias hongos y ectoparásitos. Los ensayos realizados han obtenido resultados favorables que sugieren que *G. sepium* podría ser utilizada en seres vivos como una alternativa terapéutica para tratar enfermedades tan comunes, como las micosis cutáneas.

En vista de lo informado por investigadores como Cáceres A. et al^(23, 26) sobre extractos de la planta que inhiben *in vitro* el crecimiento de hongos como: *T. mentagrophytes*, *E. floccosum*, *M. canis* y *T. rubrum*, se propuso estudiar su efecto en primates del Nuevo Mundo de la familia Cebidae.

El conocimiento de las micosis y sus agentes etiológicos en animales es muy escaso. Se desconoce el papel que juegan los agentes aislados en la piel de los monos y si son flora normal. Fue evidente la mejoría clínica de los animales tratados durante 5 semanas y el seguimiento posterior de 5 semanas más, no mostró recaídas.

Dentro de los hallazgos importantes de este ensayo, además de la mejoría clínica observada en los pacientes, luego de la aplicación tópica del extracto acuoso de *G. sepium*, se resalta el hecho de que no se presentaron signos de toxicidad ó efectos adversos que contraindicaran su uso.

Estandarizar el método de aplicación de la planta, evaluar los resultados del tratamiento con *Gliricidia sepium* y su seguridad, en tan escaso número de animales y extrapolarlos a humanos es muy difícil. Sin embargo, ofrecer una alternativa terapéutica antimicótica barata y segura, a los pueblos pobres, en zonas tropicales donde el matarratón abunda, motiva a realizar estudios complementarios.

Según la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en etnomedicina, cuando existe evidencia de uso extenso en seres humanos, se considera que hay suficiente evidencia sobre la seguridad y puede iniciarse la investigación en seres humanos, fase II. Es por ello que esta planta, gracias a su fácil adquisición y preparación puede considerarse una opción terapéutica segura dentro de los sistemas de salud primarios a los que puede acudir gran parte de la población menos favorecida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el desarrollo. 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Editor Mahabir P. Gupta, Ph. D.; Convenio Andrés Bello (Panamá); 378-381.
2. Piñeros-Corpas J. Industrialización de la Flora Medicinal Colombiana. Bogotá: Editorial Fedicor; 1989.
3. Arias-Bernal L, Vásquez C M, Nassar-Montoya F, Palma F, Calvo P. Estudio de las enfermedades de la piel en primates cautivos en el zoológico Parque Jaime Duque, Primatología del Nuevo Mundo. Bogotá: Editorial Centro de Primatología Araguatos Ltda; 2003.
4. Fowler ME. Zoo and Wild Animal Medicine. 2ª Ed. W.B Saunders Company; 1986.
5. Wallach JD, Boever WJ. Disease of exotic animals: medical and surgical management. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1983.

6. Fowler ME, Miller RE. Zoo and Wild Animal Medicines. 5ª ed. W.B. Saunders Company; 2003. info_especies/arboles/doctos/29-legum19m.pdf
7. Sanabria-Galindo A. De la Especie Vegetal al Medicamento: Mito y realidad en Colombia. En: Echeverry F, Quiñones W. Tópicos en Productos Naturales. Medellín: Impresos Begón; 1996. p. 231-257.
8. Piñeros Corpas J. et al. Extractos Naturales de Plantas Medicinales. Bogotá: Fondo Editorial Universitario Escuela de Medicina Juan N. Corpas; 1998.
9. Mendieta RM, Del Amo R. Plantas Medicinales del Estado de Yucatán. Instituto Nacional de Investigaciones sobre Recursos Bióticos. México: CECOSA; 1981.
10. García-Barriga H. Flora Medicinal Colombiana. Tomos I-II. 3ª Ed. Bogotá: Mundo Editores; 1992.
11. Parrotta JA. *Gliciridia sepium* (Jacq.) Walp. *Gliciridia*, Mother of Cocoa. SO-ITF-SM-50. New Orleans, LA: U.S. Department of Agriculture Forest Service, Souther Forest Experiment Station. 1992.
12. Dorthe J. Seed leaflet - *Gliciridia sepium* (Jacq.) Steud. Danida Forest Seed Center [en línea] 2002 January [fecha de acceso 12 de agosto del 2005]; 51. URL disponible en: http://www.dfs.c.dk/pdf/seedleaflets/Gliciridia%20sepium_51_int.pdf
13. Guía Técnica de Madre del cacao (*Gliciridia sepium*). [en línea] [fecha de acceso 16 de diciembre de 2003]. URL disponible en: <http://www.agronegocios.gov.sv/comoproducir/guias/madrecacao.pdf>
14. *Gliciridia sepium* (Jacq) Kunth ex Walp. Repertorium Botanices Systematicae. [en línea] [fecha de acceso 17 de diciembre de 2003]; 1(4):679. URL disponible: <http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/>
15. Pittier H. Manual de las plantas usuales de Venezuela. 3ª Ed. Barcelona: Ariel S.A.; 1995.
16. Bernal HY, Correa JE. Especies vegetales promisorias de los países del Convenio Andrés Bello. Tomo VIII. 1ª Ed. Bogotá: Editorial Guadalupe Limitada; 1992.
17. De la Guardia AM, González Morera TA, Marrero Terrero AA, Milán Hernandez V, Campaña Castellanos H, Iglesias Rodríguez G. Obtención de un extracto plaguicida de *Gliciridia sepium* (Jacq.) Steud bajo la irradiación con microondas. Rev Cubana Plant Med 2003; 8(3).
18. Seepdy A. *Gliciridia sepium*. First FAO Electronic Conference on Tropical Feeds and Feeding System [en línea] [fecha de acceso 23 de abril de 2004]. URL disponible en: <http://www.fao.org/ag/AGA/AGAP/FRG/ECONF95/pdf/glicirid.pdf>
19. ECHO'S Knowledge Bank. *Gliciridia sepium* (Mother of Cocoa, Matarratón, Rat Killer) used in rat control. Amaranth to Zai Holes, Chapter 8 [en línea] [fecha de acceso 26 de noviembre de 2003]; URL disponible en: http://www.echonet.org/tropica/ag/knowledgebank/AZ_files/az_8_34.htm
20. Natural Products Alert database (NAPRALERT). University of Illinois Program for collaborative Research in the Pharmaceutical Sciences, U.S.A. [en línea] 2002 [fecha de acceso 24 de enero de 2003] URL disponible en: <http://www.stn-international.de/stndatabases/databases/napraler.html>
21. Pérez-Arbeláez E. Plantas Medicinales y Venenosas de Colombia. Estudio botánico, técnico, farmacéutico, veterinario y forense. 1ª Ed. Medellín: Editorial U de A; 1975.

22. Treating livestock with medicinal plants: Beneficial or Toxic? - *Gliricidia sepium*. [en línea] 2001 abril 10 [fecha de acceso 26 de abril de 2003]. URL disponible en: <http://www.ansci.cornell.edu/plants/medicinal/glicirid.html>
23. Cáceres A, López BR, Giron MA, Loggemann H. Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. 1. Screening for antimycotic activity of 44 plant extracts. J Ethnopharmacol 1991; 31(3): 263-276.
24. Dr Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases. Agricultural Research Service. Chemicals and their Biological activities in: *Gliricidia sepium* Steud. (Fabaceae) - Matarratón. 2004 marzo 22 [fecha de acceso 22 de marzo de 2004]; 46(26). URL disponible en: <http://www.ars-grm.gov/cgi-bm/duke/farmacy2.pi>
25. Duke JA. Handbook of Phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants. United States of America: CRC Press; 1992.
26. Cáceres A, López B, Juárez X, Del Aguila J, García S. Plants used in Guatemala for the treatment of Dermatophytic Infections. 2. Evaluating of Antifungal Activity of Seven American Plants. J Ethnopharmacol 1993; 40(3): 207-213.
27. Pérez S, Zavala MA, Arias L, Pérez C, Pérez RM. Antimicrobial Study of bark from five tree species. Phytotherapy Res 2001; 15(4): 356-359.
28. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2002.

