

Facultad de Medicina "Dr. Salvador Allende"

EFECTO ESPASMOLÍTICO DEL ACEITE DE PIPER AURITUM EN EL MÚSCULO LISO INTESTINAL

Dra. Ana Julia Gracia Milián,¹ Dra. María del Carmen Martínez Torres,² Dr. Francisco Morón Rodríguez³ y Téc. Zulima Pinedo⁴

Resumen

Para validar científicamente la actividad antiespasmódica del *Piper auritum* H.B.K., se preparó el aceite esencial al 1 % y se evaluó en el modelo de motilidad espontánea de yeyuno aislado de conejo a las concentraciones de 2, 3 y 5 mg/mL frente a diferentes espasmógenos (cloruro de bario 200, acetilcolina 0,06 e histamina 0,05 mg/10-3/mL) en íleon de curiel con valores de 1, 2 y 3 mg/mL. La papaverina se empleó a las concentraciones de 0,0033; 0,0066 y 0,013 mg/mL. Con los resultados obtenidos se puede plantear que la planta tiene actividad espasmolítica sobre el músculo liso intestinal.

DeCS: EXTRACTOS VEGETALES/uso terapéutico; PLANTAS MEDICINALES; MEDICINA HERBARIA; MUSCULO LISO; INTESTINOS; PARASIMPATOLITICOS/uso terapéutico; CONEJOS.

Summary

To scientifically validate the antispasmodic activity of *Piper auritum* H.B.K., an essential oil 1 % was prepared to be evaluated in a model of jejunum spontaneous motility, isolated from rabbit at concentrations of 2, 3 and 5 mg/mL against different spasmogens (barium chloride 200, acetylcholine 0,06 and histamine 0,05 mg/10-3 mL) in guinea pig ileum with values of 1, 2 and 3 mg/mL. Papaverine was used in concentrations of 0,0033; 0,0066 and 0,013 mg/mL. Thanks to the results obtained it was possible to state that this plant has a spasmodic activity on intestinal smooth muscle.

Subject headings: PLANT EXTRACTS/therapeutic use; PLANTS, MEDICINAL; MEDICINE, HERBAL; MUSCLE, SMOOTH; INTESTINES; PARASYMPATHOLYTICS/therapeutic use; RABBITS.

En Cuba se poseen condiciones naturales y tradición popular para el uso de plantas medicinales. El *Piper auritum* H.B.K. (Caisimón de años) es utilizado como: antiespasmódico^{1,2} y como remedio en las malas digestiones.³ Diferentes estudios han demostrado actividad antimicrobiana y efecto vasodilatador⁴⁻⁷ así como, una acción espasmódica en íleon de cobayo aislado.⁵ Esta última difiere de los resultados obtenidos por *Sánchez Agramonte* en el laboratorio, donde un extracto acuoso de la planta redujo la amplitud y frecuencia de la actividad espontánea del íleon aislado de

rata. Esto motivó a realizar un estudio para evaluar la acción espasmolítica del aceite esencial de *Piper auritum* sobre la motilidad espontánea y frente a diferentes espasmógenos en intestino aislado y determinar si es similar a la papaverina.

Métodos

La planta fue colectada en el horario de la mañana e identificada por el Dr. *Víctor Fuentes Fiallo* y conservada

¹ Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Farmacología. Vicedirectora Facultativa del Policlínico "5 de Septiembre".

² Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Farmacología. Profesora de la Facultad de Medicina "Salvador Allende".

³ Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de Farmacología de la Facultad de medicina "Salvador Allende".

⁴ Técnica en Farmacología. Facultad de Medicina "Salvador Allende".

con el # de herbario 4 519 en la estación de Plantas Medicinales “Dr. Juan Tomas Roig” en La Habana. El aceite fue obtenido en el ISMM “Luis Díaz Soto”. La caracterización fue realizada por los productores.

MODELOS EXPERIMENTALES

Yeyuno aislado de conejo. Se utilizaron conejos Nueva Zelanda, procedentes del CENPALAB. Privados de alimentos las primeras 24 h, se sacrificaron y se abrió el abdomen en la línea media. Se extrajo el intestino y un segmento de yeyuno depositándolo en una placa de Petri y después en un baño para órgano aislado de 10 mL de solución Tyrode a 37 grados;^{8,9} burbujeada con una mezcla de 95 % de oxígeno y 5 % de dióxido de carbono.¹⁰ Las variables fueron amplitud de la contracción y frecuencia.

Concentraciones de las sustancias evaluadas de yeyuno aislado de conejo fueron de 2, 3, 5 mg/mL para el aceite esencial y de 0,0033; 0,0066 y 0,0130 mg/mL para la papaverina.

Íleon aislado de curiel. Se realizó con curieles albinos *Dunkin-Hartley*. Para el sacrificio, extracción y preparación se procedió de igual forma que en el modelo anterior. La solución fue Tyrode modificada.¹¹ Se utilizaron concentraciones fijas del agonista y se evaluaron frente a los antagonistas. La variable analizada fue la amplitud.

Las dosis de los agonistas en íleon aislado de curiel fueron de 200, 0,0665 y 0,05 mg/10-3 mL para el cloruro de bario, acetilcolina e histamina respectivamente; para los antagonistas las dosis fueron de 1, 2, 3 mg/mL para el aceite esencial y de 0,0033, 0,0066 y 0,0130 mg/mL con papaverina.

Las dosis de ambos modelos fueron determinadas en experiencias previas. La muestra fue igual a 12.

Análisis estadístico. Una vez establecida la condición de normalidad, se le aplicó un análisis de varianza y cuando se obtuvo una F significativa se realizó una prueba *a posteriori*.¹² La significación fue del 95 %. La DE50 y el cálculo de la AR fue por el método de *Litchfield y Wilcoxon*, el resto por MICROSTAT.

Resultados

EFFECTO SOBRE LA MOTILIDAD ESPONTÁNEA DEL YEYUNO AISLADO DE CONEJO

Con el aceite fue significativa ($p < 0,05$) la disminución de la amplitud de la motilidad espontánea y similar respuesta se obtuvo con la papaverina. Esta fue dosis dependiente, por lo que se le calculó la DE 50. La frecuencia con el aceite mostró una disminución significativa ($p < 0,05$), no así la papaverina que aunque tuvo una tendencia a la disminución, esta no fue significativa. El aceite obtuvo el 0,215 % de la AR de la papaverina, con un paralelismo aceptable (tablas 1, 2 y 3).

EFFECTO DE LAS CONTRACCIONES INDUCIDAS POR DIFERENTES ESPASMÓGENOS

El aceite disminuyó significativamente ($p < 0,05$) las contracciones inducidas por los espasmógenos de igual forma que la papaverina. Las DE50 tuvieron valores próximos a la papaverina (tablas 4 y 5).

TABLA 1. Efecto del *P. auritum* y papaverina sobre la motilidad (amplitud) en yeyuno aislado de conejo

Sustancia a evaluar	Basal 1	C1	C2	C3
Aceite esencial 1 %	88,57 +/- 6,35	60,93 +/- 20,52	47,12 +/- 15,50	16,73 +/- 6,54
Papaverina	87,50 +/- 2,19	66,68 +/- 29,99	65,65 +/- 41,62	34,60 +/- 21,19

Leyenda: Valores: Medias +/- desviaciones estándares. Concentraciones: 1, 2 y 3 : C1, C2 y C3.

TABLA 2. Dosis estimada que produce respuesta en el 50 % de los animales en yeyuno de conejo. DE 50

Sustancia a evaluar	Dosis estimada DE50 mg/mL
Aceite esencial al 1 %	0,0033576
Papaverina	0,0072

TABLA 3. Efecto del *Piper auritum* sobre la motilidad (frecuencia) en yeyuno de conejo (n = 12)

Sustancia a evaluar	Basal 1	C1	C2	C3
Aceite esencial al 1 %	122,50 +/- 1,88	12 +/- 1,65	11,58 +/- 1,24	12,6 +/- 6,54
Papaverina	12,9167 +/- 1,676	10,41 +/- 0,9962	10,4167 +/- 0,9962	10,25 +/- 1,356

Leyenda: Valores: Medias +/- desviaciones estándares.
Concentraciones: 1, 2 y 3 : C1, C2 y C3.

TABLA 4. Efecto del *Piper auritum* y papaverina sobre las contracciones inducidas por espasmógenos en íleon aislado de curiel (n = 10)

Sustancias a evaluar	Cloruro de Bario	Acetilcolina	Histamina
<i>Piper auritum</i> 1	64,6 +/- 16,87	83,33 +/- 7,86	51,1 +/- 17,67
<i>Piper auritum</i> 2	48,8 +/- 15,85	57,2 +/- 21,64	36,9 +/- 12,19
<i>Piper auritum</i> 3	17,5 +/- 10,66	29,6 +/- 17,0	18,3 +/- 6,3
Papaverina 1	84,97 +/- 8,43	48,89 +/- 5,17	78,68 +/- 19,64
Papaverina 2	77,73 +/- 8,43	48,89 +/- 5,17	55,04 +/- 8,45
Papaverina 3	16,24 +/- 5,33	12,6 +/- 12,40	21,92 +/- 10,53

Leyenda: Valores: Medias +/- desviaciones estándares.

Piper auritum 1, 2 y 3 = Dosis 1, 2 y 3

Papaverina 1, 2 y 3 = Dosis 1, 2 y 3

TABLA 5. Dosis estimada que produce respuesta en el 50 % de los animales (DE50) para el *Piper auritum* y papaverina en íleon de curiel

Agonista mg/mL	Dosis que produce respuesta en la mitad de los animales DE50	
	Aceite esencial	Papaverina
Cloruro de Bario	17,838	0,0065
Acetilcolina	31,445	0,0061
Histamina	200,542	0,0069

Discusión

El aceite esencial del *Piper auritum* disminuyó la amplitud y frecuencia de las contracciones de la motilidad espon-tánea, lo que permite validar la actividad antiespasmódica descrita.^{1,2} Además coincide con *Sánchez Agramonte* y se contrapone con *Feng y cols*, quienes mostraron actividad espasmogénica en íleon de curiel.⁵ De igual forma la papaverina evidenció su conocida actividad espasmolítica; según investigaciones en el laboratorio y la literatura revisada,¹³ el etanol en concentraciones similares en el baño no provoca variaciones en los parámetros evaluados. La ausencia de su efecto sugiere la presencia de la actividad farmacológica en el aceite obtenido del material vegetal.

La DE50 del aceite es 0,5 veces menor que la papaverina. Estos datos indican una mejor actividad para este, con valores muy próximos a la papaverina. La presencia de componentes con propiedades espasmolíticas conocidas como el cariofileno,

pineno y beta-linalol encontrados por *Apecechea Coffigny* mediante una cromatografía y constantes fisiológicas en el aceite, no es suficiente para afirmar que el efecto estudiado dependa únicamente de este. La inhibición marcada de las contracciones inducidas por diferentes espasmógenos confirma la acción espasmolítica de las sustancias evaluadas. Para este modelo la DE50 del aceite fue menor que la papaverina.

Estos datos no permiten concluir con el modo de acción de la planta, pero al analizar los resultados obtenidos se puede afirmar que el aceite esencial de *P. auritum* H.B.K (Caisimón de anís) que se empleó tiene actividad espasmolítica en el músculo liso intestinal.

Conclusiones

El aceite esencial al 1 % de *Piper auritum* tiene acción espasmolítica sobre el músculo liso intestinal, en mayor grado que la papaverina.

Recomendaciones

Aislar el principio o la fracción responsable de la actividad antiespasmódica y determinar el mecanismo de acción.

Referencias bibliográficas

1. Roig JT. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. La Habana. Editorial Científico-Técnica, 1988; T 1:215.
2. Plantas medicinales, aromáticas y venenosas y de otros usos de la provincia de Pinar del Río. P Río. Editorial Ciencia y Técnica. T1:39-40.
3. Seoane Gallo J. El folklore médico de Cuba. La Habana. Editorial Ciencias Sociales, 1984; 153.
4. Rojas N. Actividad biológica de extractos de plantas que crecen en Cuba I. Rev Cub Farm 1980;14(2):259-65.
5. Feng PC, Haynes LJ, Magnus KE, Plimer JR, Sherrat HSA. Pharmacological screening of some West indian Medicinal Plants. J Pharm Pharmacol 1962;14:556-61.
6. Oscar CC, Poveda ALJ. *Piper auritum* (HBK), *Piperaceae* family, preliminary study of the essential oil from its leaves. Ing cienc quim 1983;7:24-5.
7. Nair MG, Somerville J, Burke BA. Phenyl propenoids from root off *Piper auritum*. Phitochemistry 1989;22(2):654-60.
8. Sainz DF, Miyares C, García M. Técnicas de farmacología experimental. La Habana. Editorial Ciencia y Técnica 1972:131-34.
9. Kawashima K, Yoshida N, Kodokama T. Pharmacological properties of the novel antimuscarinic agent (SX-810). Arzei Forsch Drug Res 1986;36(1):6-9.

10. Simonis AM, Aries EJ, Van Den Broeke JJ. Noncompetitive spasmodic as antagonists of Ca induced smooth muscle contraction. *J Pharm Pharmac* 1970;23:17-19.
11. Blattner R. Experiments on isolated smooth muscle preparation. México, Editorial Hugo Sánchez Elektronik KG. 1980:131-34.
12. Arbos J, Zegri A, López-Soriano FRG and Argiles JMA. A simple method for determining the rate of gastrointestinal transit in the rat. *Archives internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique*. Brasil. 1993;101, 103-15.
13. Bowman WC, Rand MJ. *Farmacología bases bioquímicas y patológicas*. Aplicaciones clínicas. Segunda edición. 1984;T1:924-27.

Recibido: 10 de diciembre de 1998. Aprobado: 4 de diciembre del 2000.

Dra. Ana Julia Gracia Milián. Facultad de Medicina "Dr. Salvador Allende". Calle Buenos Aires s/n, Cerro. Ciudad de La Habana, Cuba.