

Facultad de Medicina Dr. "Salvador Allende"

## ACTIVIDAD ANTIESPASMÓDICA DE EXTRACTOS DE PIPER AURITUM EN INTESTINO

Dra. Ana Julia Gracia Milián,<sup>1</sup> Dra. María del Carmen Martínez Torres<sup>2</sup>  
y Dr. Francisco Morón Rodríguez<sup>3</sup>

### Resumen

Para validar la actividad espasmolítica del *P. auritum* H.B.K. en el intestino, se prepararon los extractos al 45 y 80 % y se evaluaron en el modelo de motilidad espontánea de yeyuno aislado de conejo a las concentraciones de 0,48; 0,7275 y 0,97 mg/mL para el extracto al 45 % y 0,0699; 0,1398 y 0,2097 mg/mL para el de 80 %, frente a diferentes espasmógenos (BaCl 200, acetilcolina 0,06 e histamina 0,05 mg/10-3/mL) en íleon de curiel con valores similares. La papaverina se empleó con 0,0033; 0,0066 y 0,013 mg/mL. Un modelo *in vivo* para medir la actividad sobre el tránsito intestinal con la dosis de 500, 1 000 y 1 500 para el extracto al 45 %, de 10, 40 y 80 con papaverina y 0,5, 1 y 1,5 mg/mL para la atropina. Con los resultados se puede plantear que la planta tiene acción espasmolítica en el intestino.

DeCS: EXTRACTOS VEGETALES/uso terapéutico; PLANTAS MEDICINALES; MEDICINA HERBARIA, INTESTINOS; PARASIMPATOLITICOS/uso terapéutico.

### Summary

To validate the spasmolytic activity of *P. auritum* H.B.K. in the intestine, extracts at 45 % and 80 % were prepared and evaluated in a jejunum spontaneous motility model isolated from rabbit at concentrations of 0,48; 0,7275 and 0,97 mg/mL for the extract 45 %, and of 0,0699; 0,01398 and 0,2097 mg/mL for that at 80 % against different spasmogens (BaCl 200, acetylcholine 0,06 and histamine 0,05 mg/10-3/mL) in guinea pig ileum with similar values. Papaverine was used with concentrations of 0,0033; 0,0066 and 0,013 mg/mL. We used an *in vivo* model to measure the activity on intestinal transit at doses of 500, 1000 and 1 500 for the extract 45 %, of 10, 40 and 80 with papaverine and of 0,5; 1 and 1,5 mg/mL for atropine. With the results obtained it is possible to state that this plant has a spasmolytic action on the intestine.

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

El *Piper auritum* H.B.K. es utilizado como *antiespasmódico, diaforético y como remedio en las malas digestiones*.<sup>1,2</sup> Se ha demostrado actividad antimicrobiana, hipotensora y espasmogénica en íleon de cobayo aislado.<sup>3,4</sup> Un extracto acuoso redujo la amplitud y frecuencia de la actividad espontánea del íleon aislado de rata según Sánchez Agramonte. El aceite esencial al 1 % demostró efecto

espasmolítico, al ser evaluado por el equipo por lo que se decidió validar la actividad espasmolítica del extracto fluido al 45 y 80 % del *Piper auritum* sobre la motilidad espontánea y frente a diferentes espasmógenos en intestino aislado y compararlo con la papaverina y determinar la actividad en el tránsito intestinal del extracto al 45 % de *Piper auritum* en ratones *in vivo*.

<sup>1</sup> Doctora. Especialista de I Grado en Farmacología. Coordinadora Nacional del Programa para el Uso Racional de los Medicamentos. CDF.

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

<sup>3</sup> Doctor en Ciencias. Profesor Titular de Farmacología de la Facultad de Medicina "Salvador Allende".

## Métodos

Los extractos fueron elaborados y caracterizados según las normas<sup>5</sup> en LABIOFAM, se utilizó como menstruo el etanol al 45 y 80 %. La planta fue colectada en la mañana e identificada por el Dr. Víctor Fuentes y conservada con el # 4519.

## 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. Se seccionó el intestino y se extrajo 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<sup>6</sup> y burbujeada con una mezcla de 95 % de oxígeno y 5 % de dióxido de carbono.<sup>7</sup> Las variables fueron amplitud de la contracción y frecuencia. Con n = 12.

*Concentraciones de las sustancias evaluadas en yeyuno aislado de conejo.* Se trabajó con 3 concentraciones de las sustancias a evaluar para el extracto fluido de *Piper auritum* 45 % fueron (0,4800; 0,7275; 0,9700 mg/mL), para el extracto de la planta al 80 % fueron de (0,0699; 0,1398; 0,2097 mg/mL) y por último la papaverina con concentraciones de (0,0033; 0,0066; 0,0130 mg/mL).

*Íleon aislado de curiel.* Se realizó con curieles albinos *Dunkin-Hartley* de ambos sexos. Para el sacrificio, extracción y preparación de los segmentos se procedió de igual forma que en el modelo anterior con solución Tyrode modificada.<sup>8</sup> Las concentraciones fijas del agonista se evaluaron frente a 3 de los antagonistas. La variable analizada fue la amplitud. La muestra fue de 12.

Las dosis de los agonistas en íleon aislado de curiel fueron de 200; 0,0665; 10-3 mL 0,05 mg x 10-3 mL (Cloruro de Bario, Acetilcolina e Histamina respectivamente).

Para los antagonistas en íleon aislado de curiel las dosis utilizadas fueron 0,4800; 0,7275 y 0,97 para el extracto fluido 45 % y de 0,0033; 0,0066 y 0,0130 mg/mL para la papaverina.

*Actividad sobre el tránsito intestinal en ratones.* Modelo *in vivo* con ratones OF-1, privados de alimentos 6 h antes del experimento. Distribuidos en 3 grupos de 10 animales, a los que se les administró por vía intramuscular la sustancia a evaluar. Con n=10.

Las concentraciones de las sustancias evaluadas en el mismo fueron de 500, 1000, 1500 mg x kg para el extracto fluido al 45 %, de 10, 40, 60 mg x kg para la papaverina y de 0,5, 1 y 1,5 para la atropina.

Un grupo control de 20 animales fueron tratados con agua destilada con el volumen de la mayor dosis. A los 30 min se administró carbón activado al 10 %, por vía oral a todos los animales. Pasados 30 min se sacrificaron y se extrajo el intestino delgado. Se midió desde el píloro hasta donde se

encontró más distal el carbón, calculándose en por ciento el avance de este con relación al largo total del intestino.<sup>9</sup>

*Análisis estadístico.* Se le aplicó un análisis de varianza y cuando en este se obtuvo una F significativa se realizó una prueba *a posteriori*. Todo el procesamiento se realizó con el programa MICROSTAT. La DE50 y el cálculo de la actividad relativa fue determinado por el método de *Litchfield y Wilcoxon*.

## Resultados

*Efecto sobre la motilidad espontánea del yeyuno aislado de conejo.* Con el extracto al 45 y 80 % fue significativa (p < 0,05) la disminución de la amplitud y similar respuesta se obtuvo con la papaverina (tabla 1). Se le calculó la DE50 (tabla 2). La frecuencia mostró una disminución significativa (p < 0,05) respecto al control (tabla 3). El extracto fluido al 45 % mostró el 0,0219 % de la Actividad Relativa y al 80 % tuvo el 2,781 % de dicha actividad.

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

Sustancia a evaluar	Basal 1	C1	C2	C3
Extracto fluido 45 %	91,7 +/-3,7	61,2 +/-13,5	61,4 +/-14,3	45,29 +/-17,06
Extracto fluido 80 %	85,5 +/-6,9	66,3 +/-12,8	58,9 +/-17,5	47,8 +/-17,7
Papaverina	87,6 +/-2,12	66,6 +/-29,9	65,6 +/-41,6	34,6 +/-21,1

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

Sustancia a evaluar	Dosis estimada	DE50 mg/mL
Extracto fluido 45 %	1,77	0,025
Extracto fluido 80 %	0,22	0,03
Papaverina	0,007	

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

Sustancia a evaluar	Basal 1	C1	C2	C3
Extracto fluido 45 %	12,9 +/-1,6	12,6 +/-1,9	10,4 +/-0,9	10,2 +/-1,3
Extracto fluido 80 %	12,9 +/-1,8	12,6 +/-1,6	10,08 +/-2,06	10,6 +/-1,6
Papaverina	12,9 +/-1,6	10,4 +/-0,9	10,4 +/-0,9	10,2 +/-1,3

Efecto de las contracciones inducidas por diferentes espasmógenos. El extracto al 45 % disminuyó las contracciones inducidas por los espasmógenos (tabla 4); de igual forma que la papaverina (tabla 5).

Las DE50 de los antagonistas para el extracto al 45 % fueron diferentes entre sí (tabla 6).

**TABLA 4.** Efecto del *Piper auritum* (extracto fluido 45 %) sobre las concentraciones inducidas por espasmógenos en íleon de curiel

Espasmógenos	Basal 1	C1	C2	C3
Cloruro de bario	93,1 +/-4,5	48,1 +/-26	48,3 +/-19,3	29,4 +/-22
Acetilcolina	91,9 +/-5	62 +/-25	42,3 +/-15	66,9 +/-15,1
Histamina	95,8 +/-2,5	51,1 +/-17,6	36,9 +/-12,1	51,1 +/-17,6

**TABLA 5.** Efecto de la papaverina sobre las contracciones inducidas por espasmógenos en íleon aislado de curiel

Espasmógenos	Basal 1	C1	C2	C3
Cloruro de bario	97,7 +/-1,07	84,9 +/-8,4	77,7 +/-8,4	16,2 +/-5,3
Acetilcolina	+/-2,5	+/-5,1	+/-5,1	+/-12,4
Histamina	96,9 +/-2,9	78,6 +/-19,6	55,04 +/-8,4	21,9 +/-10,5

**TABLA 6.** Dosis estimada que produce respuesta en el 50 % de los animales para el *Piper auritum* y papaverina en íleon de curiel

Dosis que produce respuesta en la mitad de los animales

	Extracto fluido 45 %		
	Sólidos totales	Aceite esencial	Papaverina
Cloruro de bario	0,63	0,005	0,0065
Acetilcolina	0,51	0,004	0,0061
Histamina	0,48	0,0042	0,0069

Efecto sobre la actividad del tránsito intestinal en ratones. Todos los tratamientos provocaron una disminución significativa y dosis dependiente (tabla 7). Por lo que se le calculó la DE50 (tabla 8).

## Discusión

Los extractos fluidos del *P. auritum* disminuyen la motilidad espontánea, coincidiendo con Sánchez Agramonte y con el estudio del aceite al 1 %. De igual forma la papaverina

evidenció su conocida actividad espasmolítica.<sup>10</sup> La ausencia de efecto del etanol<sup>11</sup> sugiere que la actividad farmacológica debe estar en el aceite presente en el material vegetal o en los sólidos totales.

La presencia de componentes con propiedades espasmolíticas conocidas como el cariofileno y beta linalol encontrados por Apecechea Coffigny mediante una cromatografía realizada al aceite de la planta, no es suficiente para afirmar que el efecto estudiado dependa únicamente del mismo pues sólo ocupa el 0,085 y 0,91 % en el extracto al 45 y 80 % respectivamente. La inhibición de las contracciones inducidas por espasmógenos confirma la acción espasmolítica de las sustancias donde la DE50 del aceite presente en el extracto al 45 % fue menor que la papaverina. La disminución del tránsito consolida la actividad estudiada, pues su comportamiento fue similar al control, drogas conocidas por su acción sobre el tránsito intestinal. Por lo anterior se planteó que los extractos empleados tienen actividad espasmolítica en el intestino.

**TABLA 7.** Efecto del *Piper auritum* (extracto fluido 45 %), papaverina, atropina sobre la actividad del tránsito intestinal en ratones

Sustancia a evaluar	B1	C1	C2	C3
Atropina	77,12 +/-15,7	49 +/-11,2	44,5 +/-10,2	38,9 +/-10,7
Papaverina	77,12 +/-15,7	58,7 +/-12,9	24,9 +/-19,6	9,8 +/-16,6
Extracto fluido 45 %	56,2 +/-9,04	43,7 +/-10,2	23,4 +/-14,6	15,5 +/-9,4

**TABLA 8.** Dosis capaz de producir respuestas en el 50 % de los animales en papaverina, atropina y *Piper auritum* (extracto fluido 45 %)

Sustancias	DE 50 de los agonistas mg/mL
Papaverina	23,09
Atropina	1,911
<i>Piper auritum</i>	809,54

## Conclusiones

- Los extractos evaluados son antiespasmódicos en el músculo liso intestinal, similar a la papaverina.
- El extracto al 45 % disminuyó el tránsito intestinal de igual forma que la atropina y la papaverina.

## Recomendaciones

Determinar el modo de acción de la planta y completar el estudio toxicológico.

## Referencias bibliográficas

1. Roig JT. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. La Habana. Editorial Científico-Técnica, 1988;t1:215.
2. Seoane Gallo J. El folklore médico de Cuba. La Habana. Editorial Ciencias Sociales, 1984:153.
3. Rojas N. Actividad biológica de extractos de plantas que crecen en Cuba I. Rev Cub Farm 1980;14(2):259-65.
4. 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.
5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Normas ramales de medicamentos de origen vegetal. Tinturas y extractos fluidos. CNICM. La Habana, 1992.
6. Sainz DF, Miyares C, García M. Técnicas de farmacología experimental. La Habana. Editorial Ciencia y Técnica, 1972: 131-34.
7. Kawashima K, Yoshida N, Kodokama T. Pharmacological properties of the novel antimuscarinic agen (SX-810). Arznei Forsch Drug Res 1986;36(1):6,936.
8. Simonis AM, Aries EJ, Brocke JJ van den. Noncompetitive spasmolytics as antagonists of Ca induced smooth muscle contraction. J Pharm Pharmacol 1970;23:107-9.
9. Arbos J, Zegri A, López-Soriano FRJ, Argiles JMA. A simple method for determining the rate of gastrointestinal transit in the rat. Arch Physiol Biochim Biophys 1993;101:103-15.
10. Bowman WC, Rand MJ. Farmacología bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. 2 ed. Ciudad de La Habana. 1984;t1:924-27.
11. Manzini S, Maggi CA, Meli A. System and organ selectivity of smooth muscle relaxants on *in vitro* spontaneously contracting preparations. Arch Int Pharmacodyn Ther 1984;270(1):50-60.

Recibido: 2 de junio de 1999. Aprobado: 3 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.