

Mecanismo de la acción antiespasmódica intestinal de las flores de *Matricaria chamomilla* L.

Josefina Ingianna A.

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Eleonor Gambassi M.

Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

(Recibido para su publicación el 29 de enero de 1982).

Abstract: The action of a decoction of desiccated flowers of *Matricaria chamomilla* L. on the isolated intestinal smooth muscle of rats and rabbits is mediated mainly through ganglionic receptors. It also has a papaverine-like action and a smaller anticholinergic effect.

Las flores de la *Matricaria chamomilla* L., conocida comúnmente como flores de manzanilla, tienen desde hace muchos años una gran cantidad de usos en medicina popular (Wallis, 1966; Gould *et al.*, 1973). De ellos se ha comprobado científicamente los efectos antiinflamatorio y antiespasmódico. La acción antiinflamatoria ha sido ampliamente estudiada (Arnold, 1927) y es debida a un aceite esencial (Tynkac, 1967) de color azul intenso llamado camazuleno (7-etil-1, 4- dimetilazuleno), que se encuentra en la planta como un precursor incoloro (Tynkac, 1967; Karaeya, 1968), conocido como procamazuleno (1,4-dimetil-7-isopropil azuleno).

No se conoce con certeza el principio responsable del efecto antiespasmódico, que Ramstad (1959) atribuye a dos derivados de la cumarina: la 7-hidroxycumarina y la 7-metoxycumarina. Sin embargo, Breinlich (1966) ha reportado que la planta también contiene un dicicloéter que posee propiedades espasmolíticas. Son muy pocas las investigaciones en este campo y todavía no se conoce con exactitud cuál o cuáles son los constituyentes responsables de este efecto; menos aun se ha investigado el mecanismo de este efecto antiespasmódico. En este trabajo se intenta establecer ese mecanismo de acción utilizando las cabezuelas florales que es donde se sabe existe una gran

variedad de principios activos (Janicke, 1964; Yurisson, 1964).

MATERIAL Y METODOS

Se llevó a cabo todos los ensayos en segmentos de duodeno de rata y de conejo, por ser ésta la porción del intestino que tiene mayor motilidad. Se utilizó el método de Miller *et al.* (1948) con pequeñas modificaciones. El peso de las ratas (especie Wistar) osciló entre 200 y 400 gramos y el de los conejos se mantuvo entre 1,5 y 2 kg. De ambas especies se utilizó sólo machos adultos. El intestino de conejo se escogió para efectuar los ensayos con nicotina, mientras que el de la rata se usó para los ensayos con acetilcolina y cloruro de bario.

Se sacrificó a las ratas por decapitación y a los conejos por traumatismo craneano.

El registro de las respuestas al igual que su cuantificación fue descrita por Ingianna *et al.* (1975). En la determinación del efecto antiespasmódico se utilizó dos criterios diferentes: prevención del espasmo producido por espasmogénicos estándar (acetilcolina, cloruro de bario, nicotina) y supresión del máximo efecto espasmogénico producido por los espasmogénicos estándar.

La prevención del espasmo se logró agregando al baño la droga espasmolítica (atropina,

papaverina o los extractos de manzanilla que se estaban investigando) y después los espasmogénicos (acetilcolina, bario, nicotina), calculando previamente la duración del efecto espasmolítico para que éste coincidiese con la presencia del efecto espasmogénico. La supresión del espasmo se obtuvo agregando al baño el espasmogénico y en el momento de su máximo efecto, se introdujo la droga antiespasmódica.

Las soluciones usadas fueron: la conocida con el nombre de Tyrode, preparada una hora antes de comenzar cada ensayo y las de las siguientes drogas tipo: sulfato de atropina 0,04 $\mu\text{g/ml}$, cloruro de bario 0,04 mg/ml, cloruro de acetilcolina 0,1 $\mu\text{g/ml}$, clorhidrato de papaverina 0,01 $\mu\text{g/ml}$ y nicotina base 1 $\mu\text{g/ml}$. Todas estas concentraciones fueron las obtenidas finalmente en el baño del órgano aislado.

Con las flores a investigar se hizo ensayos con extractos obtenidos por infusión y por decocción, tanto de flores frescas como de flores desecadas, provenientes de plantas cultivadas en el jardín botánico de la Facultad de Farmacia, a fin de asegurar, hasta donde fuese posible, uniformidad en la calidad y contenido de los principios.

La infusión de las flores frescas o desecadas fue obtenida luego de triturar de 20 a 30 gramos de flores frescas o de 12 a 15 gramos de flores desecadas a las que se les agregó agua hirviendo hasta alcanzar un volumen entre 20-25 ml, según el caso, para obtener una concentración del 60%; luego se dejó reposar por treinta minutos y finalmente se filtró por papel de filtro (Hatzfeld/Eder #3). La decocción fue obtenida de cantidades iguales a las descritas anteriormente para las infusiones, sólo que el volumen de agua que se le agregó fue de 200 ml a la temperatura ambiente, procediendo luego a hervirla durante 30 minutos. El extracto obtenido se filtró por el mismo tipo de papel que el mencionado anteriormente. Posteriormente el filtrado se concentró por ebullición hasta un volumen de 20-25 ml para obtener también un extracto al 60%.

Inicialmente se utilizó tanto las infusiones de flores frescas o desecadas como sus decocciones, con el objeto de determinar con cuál de todas las preparaciones se obtendría el mejor efecto antiespasmódico. Debido a que la decocción de flores frescas resultó muy viscosa no pudo ser ensayada en la cámara del intestino aislado. La potencia antiespasmódica de los extractos —preparados todos el mismo día del

ensayo— se determinó biológicamente en el intestino aislado. Una vez determinado el extracto que producía el máximo efecto antiespasmódico sólo se utilizó esta preparación en la investigación de su mecanismo de acción.

RESULTADOS y DISCUSION

La concentración de 6 $\mu\text{g/ml}$ de la decocción de flores desecadas de manzanilla produjo en el intestino aislado una disminución de tono y amplitud de contracción de más de un 90%, por un tiempo promedio de 50 segundos. Posteriormente el músculo se recuperó parcialmente ya que mantuvo por aproximadamente 2 minutos una disminución del tono de 40 a 60%, con respecto al tono normal.

Por ser la decocción y no la infusión de flores desecadas la que produjo el mejor efecto antiespasmódico, es de suponer que el principio activo no se encuentra entre los constituyentes volátiles de la planta. Otra posibilidad sería que existiera más de un componente con efecto antiespasmódico, o que por lo menos uno de ellos se forme por interacción de varios de los constituyentes del extracto durante el proceso de decocción.

Prevención del espasmo producido por la acetilcolina (Cuadro 1): Comparando el tono y la amplitud normales del intestino de rata, a los que se les dio un valor de 100%, con los obtenidos al administrar la acetilcolina (0,01 $\mu\text{g/ml}$), se obtuvo un aumento promedio de 290% en el tono y de 51,88% en la amplitud de contracción. Esa misma dosis de acetilcolina, pero esta vez en presencia de la decocción de manzanilla (6 mg/ml) produjo únicamente un aumento de 163,3% en el tono y de 5,9% en la amplitud de contracción (Fig. 1).

En presencia de atropina 0,04 $\mu\text{g/ml}$ se previno totalmente la acción espasmogénica de la acetilcolina y más bien se obtuvo valores inferiores a los normales. Dándole a la atropina un valor de 100% de actividad antiespasmódica como droga anticolinérgica estándar, el extracto de la decocción de manzanilla (6 mg/ml) tiene una potencia de 35% para prevenir el aumento de tono y 37% para prevenir el aumento de amplitud de las contracciones espontáneas del preparado.

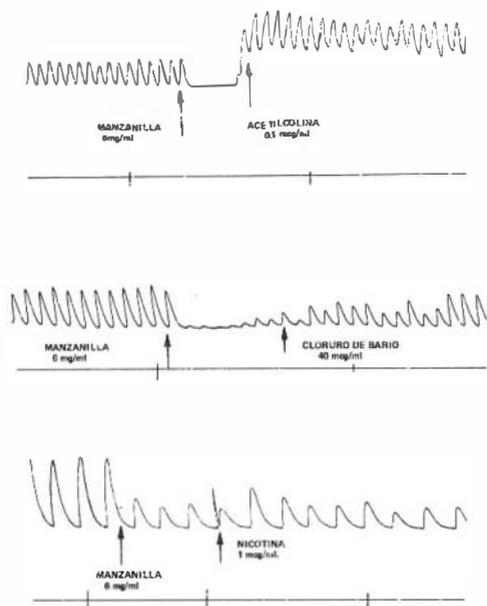


Fig. 1. Acción antiespasmódica de la manzanilla en el intestino aislado.

Supresión del máximo efecto espasmogénico producido por la acetilcolina (Cuadro 2): El aumento de 290% en el tono producido por 0,01 $\mu\text{g/ml}$ de acetilcolina se disminuye en 40,32% y la amplitud de contracción hasta un 41,6% por debajo del valor normal (intestino sin drogas) cuando se agrega la decocción de manzanilla (6 mg/ml) en el momento del máximo efecto producido por la acetilcolina.

Cuando se utiliza atropina 0,04 $\mu\text{g/ml}$, en vez de manzanilla, en las mismas condiciones anteriores, se produce una gran disminución de la amplitud de contracción, dando valores de 90% por debajo de la amplitud normal. El tono, sin embargo, se mantuvo con un aumento del 30% en comparación con el control (intestino sin drogas). Dándole a la atropina un 100% de actividad antiespasmódica en antagonizar el máximo efecto espasmogénico producido por la acetilcolina, comparativamente el extracto de manzanilla antagoniza en un 96% el aumento del tono y en un 65% el aumento en la amplitud de contracción. Sin embargo, este efecto espasmolítico de la manzanilla tuvo únicamente unos 10 segundos de duración.

Prevención del espasmo producido por el cloruro de bario (Cuadro 1): El cloruro de bario 0,04 mg/ml produjo un aumento promedio de 674% en el tono y de 24,45% en la amplitud de

contracción, con respecto al tono y amplitud de contracción normales (sin drogas) del intestino. Al encontrarse el órgano aislado en presencia de manzanilla, el cloruro de bario aumentó el tono únicamente en un 74,5% y la amplitud en 19,9%, comparados con el 100% asignado al tono y amplitud normales del intestino (Fig. 1).

Al agregar papaverina (0,01 mg/ml) se disminuyó el aumento de tono producido por el cloruro de bario en 4,5% con relación al control. Su amplitud, a su vez, disminuyó en 5,8% también con respecto al control. Dándole a la papaverina un 100% de actividad para prevenir el aumento de tono y amplitud de contracción producidos por el cloruro de bario, el extracto de manzanilla evitó el aumento de tono en 88% y la amplitud de contracción en 15%.

Supresión del máximo efecto producido por el cloruro de bario (Cuadro 2): En cuanto a la supresión del máximo efecto producido por el cloruro de bario, se observó que el extracto de manzanilla es un 18% más efectivo que la papaverina en disminuir el tono; la amplitud de contracción no es antagonizada por la papaverina o por la manzanilla en estas circunstancias.

Prevención del espasmo producido por la nicotina (Cuadro 1): La nicotina (1 $\mu\text{g/ml}$) como droga espasmogénica produce un efecto bifásico en las contracciones normales del intestino, caracterizado inicialmente por un rápido aumento de tono y amplitud, seguido de una prolongada inhibición. Por lo tanto, es necesario determinar exactamente el tiempo de duración de la fase estimulante, con el objeto de agregar y medir la acción de las drogas antagonistas. Los resultados dieron como promedio 30 segundos de duración del efecto estimulante. Por ello las drogas antiespasmódicas se agregaron al baño 5 segundos después de iniciado éste y durante los 25 segundos restantes se midió su actividad espasmolítica.

En este efecto estimulante de la nicotina, el tono promedio alcanzó un valor 171,3% mayor que el tono normal (sin drogas) y la amplitud un aumento de 34,3% sobre la contracción normal. En presencia de manzanilla no hubo aumento de tono ni de amplitud al agregar la misma dosis de nicotina; por el contrario, tanto el tono como la amplitud disminuyeron en un 25% y 34,7% respectivamente, si se comparan con el control (sin drogas) (Fig. 1). La papave-

Prevención de los espasmos producidos por acetilcolina, cloruro de bario y nicotina en el intestino de rata y de conejo**.*

Acetilcolina control (0,1 µg/ml)*		Acetilcolina 0,1 µg/ml en presencia de atropina (0,04 µg/ml)*		Acetilcolina (0,1µg/ml) en presencia de manzanilla (6 mg/ml)*		%de potencia anti- espasmódica de la manzanilla cuando atropina = 100%	
n =9		n =9		n = 9			
Tono	Amplitud	Tono	Amplitud	Tono	Amplitud	Tono	Amplitud
+290	+51,88	- 75,49	- 70,91	+ 163,32	+ 5,9	35	37
± 31,31	± 15,31	± 6,93	± 5,77	± 19,26	± 10,10		
				P < 0,01	P < 0,025		
Cloruro de bario control (0,04 mg/ml)*		Cloruro de bario (0,04 mg/ ml) en presencia de papa- verina (0,01 mg/ml)*		Cloruro de bario (0,04 mg/ ml) en presencia de manza- nilla (6 mg/ml)*		% de potencia antiespasmódica de la manzanilla cuando papaverina= 100%	
n = 10		n = 8		n = 11			
Tono	Amplitud	Tono	Amplitud	Tono	Amplitud	Tono	Amplitud
+ 674,06	+24,45	- 4,5	- 5,88	+ 74,52	+19,9	88	15
± 75,47	± 8,31	± 13,7	± 7,65	± 4,49	±15,47		
				P < 0,01			
Nicotina control (1 µg/ml)**		Nicotina (1 µg/ml) en presencia de papaverina (0,01 mg/ml)**		Nicotina (1µg/ml) en presencia de manzanilla (6 mg/ml)**		%de potencia antiespasmódica de la manzanilla cuando papaverina = 100%	
n = 8		n = 8		n = 8			
Tono	Amplitud	Tono	Amplitud	Tono	Amplitud	Tono	Amplitud
+171,33	+34,32	- 2,33	- 59	-25,35	-34,78	113	74
± 48,47	±22,15	±12,33	± 3,75	± 6,91	±10,17		
				P < 0,01	P < 0,025		

Los datos fueron analizados por el Test de Student, con la modificación de Snedcor and Cochran (1973).

rina resultó menos potente que la manzanilla en la prevención del efecto producido por la nicotina. Disminuyó el tono en 2,33% y la amplitud en 59 %. Al comparar la actividad antiespasmódica del extracto de manzanilla con el 100% asignado a la papaverina, la manzanilla es 13% más potente para prevenir el aumento de tono producido por la nicotina y 26% menos potente para prevenir el aumento en amplitud de contracción producido por la nicotina en su fase estimulante.

Supresión del máximo efecto espasmogénico producido por la nicotina (Cuadro 2): La manzanilla es más efectiva que la papaverina en suprimir el máximo efecto producido por la

nicotina: el extracto de manzanilla logró antagonizar completamente la fase estimulante de la nicotina, alcanzando valores de 61% y 52% por debajo de los controles normales en tono y amplitud de contracción. La papaverina, a pesar de suprimir el espasmo producido por la nicotina y llevar el tono y la amplitud a valores menores que los normales, 25% y 20% en tono y amplitud respectivamente, resulta menos efectiva que la manzanilla, ya que ésta produce una caída más pronunciada en tono y amplitud. Comparando la acción espasmolítica del extracto de manzanilla con respecto a un 100% de actividad antiespasmódica asignado a la papaverina para suprimir el máximo efecto estimulante de la nicotina, el extracto de manzanilla es 18 y

CUADRO 2

Supresión de los espasmos producidos por acetilcolina, cloruro de bario y nicotina en el intestino de rata y de conejo**.*

Acetilcolina control (0,1 µg/ml)*		Atropina (0,04 µg/ml) en presencia del efecto máximo de la acetilcolina (0,1µg/ml)*		Manzanilla (6 mg/ml) en presencia del efecto má- ximo de la acetilcolina (0,1µg/ml)*		%de potencia anties- pasmódica de la manza- nilla cuando atropina = 100%	
n = 9		n = 4		n = 5			
Tono	Amplitud	Tono	Amplitud	Tono	Amplitud	Tono	Amplitud
+290	+51,88	+30	-90	+40,32	-41,66	96	65
± 31,31	± 15,31	± 1,75	± 2,04	± 4,48	± 6,97		
				P<0,01	P<0,01		
Cloruro de bario control (0,04 mg/ml)*		Papaverina (0,01 mg/ml) en presencia del efecto máximo del cloruro de bario (0,04 mg/ml)*		Manzanilla (6 mg/ml) en presencia del efecto má- ximo del cloruro de bario (0,04 mg/ml)*		%de potencia antiespas- módica de la manzanilla cuando papaverina = 100%	
n = 10		n = 4		n = 6			
Tono	Amplitud	Tono	Amplitud	Tono	Amplitud	Tono	Amplitud
+674,06	+24,45	+150	+63	+52,72	+28,15		
± 75,47	± 6,22	± 19,60	± 13,66	± 11,75	± 9,25	118	
				P<0,01			
Nicotina control (1 µg/ml)**		Papaverina (0,01 mg/ml) en presencia del efecto máximo de la nicotina (1 µg/ml)**		Manzanilla (6 mg/ml) en presencia del efecto máximo de la nicotina (1µg/ml)**		%de potencia antiespasmódica de la manzanilla cuando papaverina = 100%.	
n = 8		n = 3		n = 5			
Tono	Amplitud	Tono	Amplitud	Tono	Amplitud	Tono	Amplitud
+171,33	+34,32	-25	-20	-60,92	-52		
± 48,47	± 22,15	± 2,88	± 1,15	± 3,53	± 8	118	158
				P<0,01			

Los datos fueron analizados por el Test de Student, con la modificación de Snedcor and Cochran (1973).

58% más potente que la papaverina en antagonizar esos aumentos en tono y amplitud de contracción intestinales, respectivamente.

CONCLUSIONES

Se encontró que al comparar en el intestino aislado de rata la acción antiespasmódica producida por los extractos obtenidos por infusiones de flores frescas y desecadas de manzanilla y los obtenidos por decocción de las flores desecadas, este último presenta los mayores efectos espasmolíticos: produjo una disminución de 90% en el tono y de 92% en la amplitud de contracción, con respecto a los valores normales, durante 50

segundos. Por esta razón todos los ensayos fueron hechos sólo con los extractos por decocción de flores desecadas. Este extracto tiene alguna acción anticolinérgica ya que previno sólo una tercera parte del efecto espasmogénico producido por la acetilcolina, aunque sí antagonizó, pero muy brevemente, su máximo efecto espasmogénico. Sin embargo, estadísticamente ambos resultaron significativos ($P < 0,01$).

El extracto posee una acción muy similar a la papaverina en la prevención del efecto producido por el cloruro de bario, pero es 18% más potente para reducir el aumento de tono ($P < 0,01$), cuando se agrega en el momento en que el cloruro de bario produce su máximo

efecto espasmogénico. En relación con la fase estimulante de la nicotina, es 13% más potente ($P < 0,01$) que la papaverina en prevenir el aumento de tono, pero un 26% menos potente para prevenir el aumento de amplitud ($P < 0,025$). Para suprimir el máximo efecto espasmogénico de la nicotina una vez producido, la manzanilla es 18 y 58% más potente que la papaverina en relación con el tono y la amplitud de contracción, respectivamente. De estos valores es estadísticamente significativo sólo el del tono ($P < 0,01$).

De lo anterior se concluye que el extracto obtenido por decocción de las flores desecadas de la *Matricaria chamomilla* L. tiene una acción antiespasmódica mixta, mediada principalmente a través de receptores ganglionares del intestino ($P < 0,01$), así como una acción tipo papaverina ($P < 0,01$), que también contribuye en forma importante en la producción del efecto antiespasmódico; su acción anticolinérgica, aunque estadísticamente significativa ($P < 0,01$) es la de menor valor.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro sincero agradecimiento a los profesores Rodrigo Umaña y Juan Bautista Chavarría, de la Escuela de Estadística de la Universidad de Costa Rica, por la asesoría en el análisis estadístico de los datos.

RESUMEN

Se investigó la acción antiespasmódica de las infusiones de flores frescas y desecadas de *Matricaria chamomilla* L. y la decocción de las flores desecadas sobre el músculo intestinal de ratas y conejos, en preparados de órgano aislado. Con esta última preparación se obtienen los mayores efectos espasmolíticos, razón por la cual sólo se utilizó la decocción en el estudio del mecanismo de acción.

Se concluye que la acción espasmolítica es mixta, mediada principalmente a través de receptores ganglionares intestinales, además hay una acción tipo papaverina que juega un papel importante y una pequeña acción anticolinérgica, aunque también estadísticamente significativa.

REFERENCIAS

- Arnold, W. 1927. Arch. Exptl. Path. Pharm., V: 123.
- Breinlich, J. 1966. Deut. Apotheker, Ztg., 106 p.
- Daniel, W. 1978. Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences. 2a. ed. Wiley & Sons. New York; 468 p.
- Gould, L., R. Reddy, & R.E. Gomprecht. 1973. Cardic effects of Chamomile Tea. J. Clin. Pharmacol., 13 (11-12): 475.
- Ingianna, J., R. Umaña, & I. Gutiérrez. 1975. Efecto espasmogénico de la histamina en el intestino aislado de hamster (*Cricetus auratus*). Rev. Biol. Trop., 23: 17-27.
- Janicke, H. 1964. Planta Médica., 12:4.
- Karaeya, M.S. 1968. Planta Médica., 16:2.
- Miller, L., T.J. Becker, & M.L. Tainter. 1948. The quantitative evaluation of spasmolytic drugs in vitro. J.P.E.T., 92: 260.
- Ramstad, E. 1959. Modern Pharmacognosy, McGraw Hill. 170 p.
- Snedcor, G., & W. Cochran. 1973. Statistical Methods. The Iowa State University Press. 6a. ed. pp. 114-116.
- Tynkac, V.E. 1967. Planta Médica., 15:3.
- Yurisson, E.E., & S.M. Yurisson. 1966. Apotechn. Delo, 15:4.
- Wallis, T.E. 1966. Manual de Farmacognosia. El Continental S.A. México D.F., 209 p.