

Efecto musculotrópico uterina del decocto de *Nasturtium officinale* en *Rattus rattus var. albinus in vitro*

Uterine muscle tropism's effect of water decoction's Nasturtium officinale of Rattus rattus var. albinus in vitro

Castillo-Saavedra, Ericson¹; Castillo-Viera, Segundo²; Reyes-Alfaro, Cecilia³

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objeto demostrar el efecto musculotrópico *in vitro* de *Nasturtium officinale* en útero de *Rattus rattus var. albinus*, para esto se preparó el decocto de las hojas y tallos frescos de *Nasturtium officinale*, y fue ensayado en útero de *Rattus rattus var. albinus*; se utilizaron 20 ratas hembras prepúberes todas ellas ovariectomizadas, separándolas en cuatro grupos, animales sin tratamiento hormonal y animales con tratamiento hormonal con dosis de depósito. Las respuestas contráctiles fueron comparadas con el basal, con las de oxitocina y con las fases pre-oxitocina y post-oxitocina, encontrándose acción musculotrópica uterina en *Rattus rattus var. albinus*, inclusive mayor frente a oxitocina y dependiente del estado hormonal.

Palabras clave: *Nasturtium officinale*, efecto musculotrópico.

ABSTRACT

The following scientific report have investigated the contractile effect of *Nasturtium officinale* about the uterine muscle of *Rattus rattus var. albinus in vitro*, with this propose, it was prepared the water decoction dosage with leafs and stalks of *Nasturtium officinale*, and tested about the uterus de *Rattus rattus var. albinus*, it was worked with 20 prepubers females rats, they were oophorectomized and they were located in 4 groups, animals without hormonal treatment and with hormonal treatment with depot doses. The contractile responses the uterus was compared with the basal, with the oxitocin and with the phase post and pre oxitocin, it was encountered that water decoction's *Nasturtium officinale* have uterine muscle tropism's effect, this effect is better than oxitocin and it depend of hormonal treatment.

Key Words: *Nasturtium officinale*, muscle tropism's effect.

Presentado el 17 de junio de 2008, Aprobado el 2 de marzo de 2009.

INTRODUCCION

Los cambios cíclicos y regulares que se presentan en el sistema reproductor femenino funcional, tienen por finalidad la preparación del organismo para los eventos de fecundación y gestación. Los reguladores del ciclo ovárico y estral son las hormonas estrógenos y progesterona principalmente, que varían sus niveles en las diferentes fases del ciclo, las cuales se hallan sujetas al control hipotálamo – hipofisiario, haciendo un eje de integración con los órganos de la reproducción^{1, 2, 3, 4}.

En los mamíferos los ovarios constituyen la principal fuente de producción de esteroides: Los estrógenos son secretados por las células de la teca y estroma ovárico y, progesterona por el cuerpo lúteo en la fase secretora del ciclo. Durante el embarazo, sin embargo, la placenta pasa a ser la fuente más importante de producción

de estrógenos y secreta grandes cantidades de progesterona, en especial en la segunda mitad de la gestación³.

Los estrógenos incrementan la respuesta uterina a la oxitocina, hormona neurohipofisiaria asociada al evento del parto en tanto que la progesterona disminuye sensibilidad del útero ante ésta, lo cual ayuda a evitar la expulsión del huevo implantado y el mantenimiento del feto^{5, 6}.

En el embarazo a término y durante el puerperio se incrementa la sensibilidad a la oxitocina, lo cual concuerda con su papel funcional de facilitar y estimular la contracción uterina posparto que controla la hemorragia uterina. La oxitocina ejerce una acción dual: uterotónica en células miometriales y, acción liberadora de prostaglandinas en las células endometriales⁷.

La progesterona produce los cambios gestacionales en el endometrio y los

cíclicos en el cuello uterino y vagina. Tiene un efecto antiestrogénico sobre las células del miometrio que hace decrecer su excitabilidad, su sensibilidad a la oxitocina y su actividad eléctrica espontánea, mientras que se eleva su potencial de membrana⁸.

El mecanismo mediante el cual las hormonas toman parte en el desencadenamiento de las contracciones uterinas durante el parto, es bastante complejo y para esclarecerlo se han planteado varias hipótesis, una de la cuales sería la apertura de un tipo de canal permeable al ión calcio operado por un receptor, que se activaría tras el acoplamiento de una molécula de hormona. Otra alternativa sería la activación de la fosfolipasa C presente en la membrana que originaría la hidrólisis del fosfoinositol difosfato (PIP₂) generando un segundo mensajero el inositol trifosfato (IP₃) que viaja al retículo sarcoplasmático, se une a su receptor específico en su membrana y apertura canales de calcio de ese organelo determinando la fuga del ion hacia el citosol⁴.

Mediante un mecanismo similar se produciría la activación de la adenilato ciclasa de la membrana generando adenosin monofosfato cíclico (AMP_c) cuya concentración influye en la potencia de la contracción⁹.

Estos mecanismos conducen a un incremento de la concentración de calcio mioplasmático señalando como responsable del desencadenamiento y mantenimiento de la contractura del músculo liso. Asimismo se menciona como consecuencia de esta cascada, una fosfolipasa activada por calcio la cual produciría prostaglandinas PGF₂ descubiertas en el líquido amniótico y en la sangre de la madre en labor de parto^{5, 7, 10, 11}.

Uno de los principales problemas en el Perú es la elevada tasa de mortalidad materna y perinatal, constituyéndose en una emergencia de salud pública y un buen indicador de la calidad de los programas de protección materno infantil. En nuestro país, cada año se producen alrededor de 1800 muertes por causas de complicaciones en el embarazo, parto y puerperio; es así, que nos interesamos en estudiar los órganos del aparato genital femenino, los cuales están condicionados fisiológicamente para cumplir su fin primordial en la reproducción humana y en la perpetuación de la especie³.

Esta es la razón por la que, la población peruana se ve precisada a utilizar productos de la medicina folklórica en la aceptación de que no generan complicaciones en su salud. En nuestro medio en los niveles

socioculturales y económicos bajos, es frecuente la práctica de algunas costumbres tradicionales para tratar de solucionar algunos problemas relacionados con el embarazo no deseado, aun si no se tiene implementado un buen programa de control de la natalidad, es por ello que se acude al empleo de plantas, como el "berro", científicamente conocida como *Nasturtium officinale*, a la que se le atribuye posibles efectos musculotrópicos^{7, 12, 13, 14}.

El "berro" es miembro de la familia de las Brassicaceae que también comprende el repollo, brócoli, coliflor, col de Bruselas, berza, hojas de mostaza y nabos. Estas plantas contienen indoles específicos (compuestos orgánicos aromáticos), los cuales son miembros de una clase de sustancias que contienen azufre, llamadas glucosinolatos; formándose a partir de precursores cuando se ingieren trituradas o cocidas^{15, 16}.

Los glucosinolatos también llamados heterósidos sulfocianogénicos o heterósidos azufrados pertenecen al grupo de metabolitos secundarios denominados heterósidos, mayoritariamente glucósidos, que contienen azufre y se biosintetizan a partir de aminoácidos diversos, lo que da lugar a diferentes estructuras químicas^{7, 16, 17}.

Se han realizado investigaciones sobre la composición fitoquímica de *Nasturtium officinale*. Carvalho informa de la presencia de glucosinolatos, cumarinas, flavonoides y esteroides, por lo que se podría inferir sobre el posible efecto musculotrópico uterino en *Rattus rattus var. albinus*¹⁷.

No conociéndose en nuestro medio estudios controlados que demuestren sus posibles efectos oxitócicos sobre la musculatura uterina y que aclaren su posible mecanismo de acción en base a los antecedentes mencionados, surgió el interés de investigar en que medida el decocto de *Nasturtium officinale* afecta la respuesta musculotrópica uterina *in vitro* de *Rattus rattus var. albinus*, previa sensibilización con estrógenos y/o progesterona, para lo cual se planteó el siguiente problema:

¿Qué efecto tendrá el decocto de *Nasturtium officinale*, sobre la amplitud de las contracciones de la musculatura lisa uterina de *Rattus rattus var. albinus in vitro*? Teniendo en cuenta la presencia de heterósidos sulfocianogénicos en las hojas y tallos de *Nasturtium officinale*, se puede postular: El decocto de *Nasturtium officinale* tiene efecto musculotrópico positivo aumentando la amplitud de las contracciones uterinas en *Rattus rattus var.*

albinus; planteándose los siguientes objetivos:

- Determinar el efecto del decocto de *Nasturtium officinale* sobre la amplitud de las contracciones uterinas del músculo liso de *Rattus rattus var. albinus*.
- Comparar el efecto oxitócico in vitro de *Nasturtium officinale* con la oxitocina sobre la musculatura uterina de *Rattus rattus var. albinus*.
- Determinar si la acción oxitócica del decocto de *Nasturtium officinale* depende del estado hormonal uterino en *Rattus rattus var. albinus*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tratamiento de las ratas:

Las ratas fueron ovariectomizadas y colocadas en jaulas metálicas acondicionadas para su recuperación. Se les mantuvo en condiciones de laboratorio sometidas a las mismas características ambientales de temperatura, presión barométrica, iluminación y alimentación y, luego de 8 días se les dividió aleatoriamente en 4 grupos y se procedió a aplicarles dosis únicas de hormonas vía intramuscular. El primer grupo recibió estrógenos (Valerianato de estradiol: "Progynon Depot" ^(R) ampolla de 10 mg/mL Laboratorio Schering Farmacéutica Peruana) a la dosis de 0.5 mg/Kg de peso corporal; el segundo grupo recibió progesterona (Medroxiprogesterona: "Depo-provera" ^(R) ampolla de 150 mg/mL Laboratorio Pharmacia) a la dosis de 5 mg/Kg; mientras que el tercer grupo se le administró ambas hormonas: 0.25 mg/Kg de estrógenos y 2.5 mg/Kg de progesterona. El grupo restante que no recibió tratamiento hormonal fue usado como control ⁷.

Obtención de los cuernos uterinos:

Los animales fueron sacrificados 8 días después de la administración de las hormonas y los cuernos uterinos fueron aislados cuidadosamente y colocados en la solución de Smith y Mc Closky fresca, a 37 °C que los mantuvo viables por 3 a 4 horas en promedio ^{7,10}.

Colocación de los cuernos uterinos en el aparato de órganos aislados:

El montaje de los cuernos se realizó atando un hilo en cada extremo del cuerno uterino cuidando de no ocluir el lumen, uno de los hilos fue asegurado al tubo proveedor de oxígeno; se introdujo el cuerno en el baño de órganos aislados conteniendo 40 mL de solución a 37 °C, mientras que el otro hilo del otro extremo se unió a la palanca inscriptora, la que se ajustó al tambor del kimógrafo.

Los cuernos uterinos del espécimen fueron trabajados usando la solución de Smith y Mc Closky. La solución fue preparada con químicos de grado analítico, usando agua bidestilada y desionizada y, fueron mantenidos a 37 °C, airadas con una mezcla de 95 % de O₂ y 5 % de CO₂, el cual llega al baño de órganos aislados a través de un tubo proveedor de burbujeo a la solución fisiológica y poder de este modo alcanzar condiciones artificiales, que permitan al tejido mantenerse en condiciones fisiológicas de *in vivo*. El registro se obtuvo en el tambor del kimógrafo que giró a una velocidad de 4 mm/min. Para su conservación se usó la solución fijadora ^{7,18}.

Obtención del decocto de *Nasturtium officinale*:

Se colocaron 50 g. de hojas y tallos de *Nasturtium officinale* "berro" en 50 mL de agua destilada fría, luego se dejaron hervir por 15 minutos, se enfrió unos minutos y finalmente se filtró a través de una gasa.

El decocto así obtenido se dejó evaporar en una placa petri a una temperatura de 40 a 45 °C y, una vez desecado se pesó y se le resuspendió en agua bidestilada, siendo utilizado el mismo día de su preparación ^{7,12}.

Protocolo experimental:

Luego de la regularización de la actividad contráctil uterina se tomó un registro basal inicial durante 5 minutos. Seguidamente se registraron las respuestas de cada cuerno uterino de cada *Rattus rattus var. albinus* a las cuatro fases de la experiencia, primero, tras añadir la dosis efectiva 50 (DE₅₀) del decocto de *Nasturtium officinale*, segundo, la DE₅₀ de la oxitocina (ambas DE₅₀ fueron determinadas en un estudio previo), tercero, la DE₅₀ del decocto de *Nasturtium officinale* más la DE₅₀ de oxitocina (Oxitocina sintética: "Pitocin" ^(R) ampolla de 10 UI/mL Laboratorio Parke Davis) y, finalmente, la DE₅₀ de oxitocina más la DE₅₀ de *Nasturtium officinale*, y se obtuvo un registro gráfico. En cada ensayo, que tuvo de 5 a 8 minutos de duración, se cuidó de enjuagar el cuerno uterino por tres veces en la solución correspondiente, tomándose un nuevo registro basal válido para el ensayo siguiente. Se siguió el mismo protocolo con cada uno de los grupos experimentales.

Los datos fueron analizados teniendo en cuenta las variaciones de las contracciones en función de las alturas máximas registradas en el kimógrafo ^{14, 18, 19, 20}.

Evaluación estadística:

Los resultados fueron procesados estadísticamente mediante los valores como: Media Aritmética (X), Desviación Estándar (DS), Error Estándar (ES). El estudio comparativo se realizó mediante la

Función de Test de Student (Tc) - Test de Student comparativo y para determinar el nivel de significancia estadística se usó una Probabilidad (P) menor a 0,05 con un 95% de confiabilidad¹⁸.

RESULTADOS

TABLA 1: Variaciones grupales y evaluación estadística del efecto musculotrópico basado en la amplitud de las contracciones del decocto de *N. officinale* (50 mg/mL/Kg) en útero de *R. rattus var. albinus* y su respuesta motora comparada con la de Oxitocina (1.5 mUI/mL) en el Grupo Control (N = 6).

Valoración estadística	AMPLITUD (mm)					
	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
	Basal	Nast.	Nast.	Oxit.	Nast.+Oxit.	Oxit.+Nast.
X	2.5	6.5	6.5	4.0	4.5	2.5
D.S.	2.12	3.53	3.53	1.41	2.12	0.71
t _c	0.68		1.85		1.26	
p	<0.50 N.S.		<0.10 N.S.		<0.20 N.S.	

TABLA 2: Variaciones grupales y evaluación estadística del efecto musculotrópico basado en la amplitud de las contracciones del decocto de *N. officinale* (50 mg/mL/Kg) en útero de *R. rattus var. albinus* y su respuesta motora comparada con la de Oxitocina (1.5 mUI/mL) en el Grupo Problema tratado con estrógenos (N = 6).

Valoración estadística	AMPLITUD (mm)					
	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
	Basal	Nast.	Nast.	Oxit.	Nast.+Oxit.	Oxit.+Nast.
X	11	23	23	19.2	22	17.57
D.S.	10.77	12.09	12.09	17.16	10.16	9.34
t _c	1.96		0.46		0.85	
p	<0.05 SIG.		<0.60 N.S.		<0.40 N.S.	

TABLA 3: Variaciones grupales y evaluación estadística del efecto musculotrópico basado en la amplitud de las contracciones del decocto de *N. officinale* (50 mg/mL/Kg) en útero de *R. rattus var. albinus* y su respuesta motora comparada con la de Oxitocina (1.5 mUI/mL) en el Grupo Problema tratado con progesterona (N = 6).

Valoración estadística	AMPLITUD (mm)					
	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
	Basal	Nast.	Nast.	Oxit.	Nast.+Oxit.	Oxit.+Nast.
X	6.0	16.4	16.4	16.0	15.2	13.0
D.S.	7.91	11.23	11.23	12.94	12.56	10.34
t _c	1.69		0.05		0.30	
p	<0.10 N.S.		<0.90 N.S.		<0.70 N.S.	

TABLA 4: Variaciones grupales y evaluación estadística del efecto musculotrópico basado en la amplitud de las contracciones del decocto de *N. officinale* (50 mg/mL/Kg) en útero de *R. rattus var. albinus* y su respuesta motora comparada con la de Oxitocina (1.5 mUI/mL) en el Grupo Problema tratado con estrógenos y progesterona (N = 6).

Valoración estadística	AMPLITUD (mm)					
	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
	Basal	Nast.	Nast.	Oxit.	Nast.+Oxit.	Oxit.+Nast.
X	8.25	16.37	16.37	10.25	12.12	9.87
D.S.	4.74	5.04	5.04	3.95	4.21	4.83
t _c	3.32		2.71		0.24	
p	<0.01 SIG.		<0.02 SIG.		<0.80 N.S.	

TABLA 5: Variación de la fase basal entre el grupo control y el grupo problema, basado en la amplitud de las contracciones del decocto de *Nasturtium officinale* (50 mg/mL/Kg) sobre el músculo uterino de *Rattus rattus var. albinus* sensibilizado con estrógenos, progesterona y la combinación de ambos.

Valoración estadística	AMPLITUD (mm)			
	GRUPO CONTROL	GRUPO PROBLEMA		
		Estrógenos	Progesterona	Estrog.+Progest.
X	2.5	11	6.0	8.25
D.S.	2.12	10.77	7.91	4.74
t _c		1.96	0.91	2.56
p		<0.05 SIG.	<0.30 N.S.	<0.02 SIG.

TABLA 6: Variación de la Fase *N. officinale* entre el grupo control y el grupo problema, basado en la amplitud de las contracciones del decocto de *Nasturtium officinale* (50 mg/mL/Kg) sobre el músculo uterino de *R. rattus var. albinus* sensibilizado con estrógenos, progesterona y la combinación de ambos.

Valoración estadística	AMPLITUD (mm)			
	GRUPO CONTROL	Estrógenos	GRUPO PROBLEMA Progesterona	Estrog.+Progest.
X	6.5	23	16.4	16.37
D.S.	3.53	12.09	11.23	5.04
t _c		3.16	1.76	3.21
p		<0.01 SIG.	<0.10 N.S.	<0.01 SIG.

TABLA 7: Variación de la fase oxitocina entre el grupo control y el grupo problema, basado en la amplitud de las contracciones del decocto de *N. officinale* (50 mg/mL/Kg) sobre el músculo uterino de *R. rattus var. albinus* sensibilizado con estrógenos, progesterona y la combinación de ambos.

Valoración estadística	AMPLITUD (mm)			
	GRUPO CONTROL	Estrógenos	GRUPO PROBLEMA Progesterona	Estrog.+Progest.
X	4.0	19.2	16.0	10.25
D.S.	1.41	17.16	12.94	3.95
t _c		2.33	2.04	3.65
p		<0.02 SIG.	<0.05 SIG.	<0.001 A.S.

TABLA 8: Variación de la fase *N. officinale* mas oxitocina entre el grupo control y el grupo problema, basado en la amplitud de las contracciones del decocto de *Nasturtium officinale* (50 mg/mL/Kg) sobre el músculo uterino de *R. rattus var. albinus* sensibilizado con estrógenos, progesterona y la combinación de ambos.

Valoración estadística	AMPLITUD (mm)			
	GRUPO CONTROL	Estrógenos	GRUPO PROBLEMA Progesterona	Estrog.+Progest.
X	4.5	22.0	15.2	12.12
D.S.	2.12	10.16	12.55	4.21
t _c		4.24	1.84	3.07
P		<0.001 A.S.	<0.05 SIG.	<0.01 SIG.

TABLA 9: Variación de la fase oxitocina mas *N. officinale* entre el grupo control y el grupo problema, basado en la amplitud de las contracciones del decocto de *N. officinale* (50 mg/mL/Kg) sobre el músculo uterino de *R. rattus var. albinus* sensibilizado con estrógenos, progesterona y la combinación de ambos.

Valoración estadística	AMPLITUD (mm)			
	GRUPO CONTROL	Estrógenos	GRUPO PROBLEMA Progesterona	Estrog.+Progest.
X	2.5	17.57	13.0	9.87
D.S.	0.71	9.34	10.34	4.83
t _c		4.23	2.25	4.07
p		<0.001 A.S.	<0.05 SIG.	<0.001 A.S.

LEYENDA:

X: Media Aritmética

SIG: Significativo

N.S.: No significativo

A.S.: Altamente significativo

D.S.: Desviación estándar

t_c: Student comparativo

p: probabilidad <0.05

Nast.: *Nasturtium officinale*

Oxit.: Oxitocina

Nast.+Oxit.: *Nasturtium officinale* mas Oxitocina

Oxit.+Nast.: Oxitocina mas *Nasturtium officinale*

Estrog.+Progest.: Estrógenos mas progesterona

DISCUSIÓN

El parto constituye un trabajo y, mecánicamente todo trabajo consiste en la generación de movimiento contra una resistencia. En este proceso, la contracción uterina representa la fuerza o motor principal; sin embargo, sucede que algunas veces las contracciones no son eficaces para vencer la resistencia de la pelvis ósea y las partes blandas, dificultándose el parto; lo que se conoce como hipoactividad o hipodinamia uterina es en este momento que se recurre a sustancias que estimulan directa o indirectamente al útero con el fin de expulsar el contenido uterino^{4, 7, 11, 21, 22}.

N. officinale es una planta herbácea de la familia Brassicaceae, comúnmente llamada "berro", a dicha planta recurren mujeres con problemas de embarazo no deseado y de escasos recursos económicos de los niveles pobres de nuestra región, para inducir el aborto¹³.

La pérdida del producto de la concepción es comúnmente una consecuencia del incremento de la motilidad uterina. Las plantas reportadas como que tienen efecto oxiótico son: *Ruta graveolens*, *Ruta chalepensis*, *Ocinum micranthum*, *Ageratina Sternbergiana King y Robinson*¹⁰.¹². En esta línea de trabajo el interés de comprobar experimentalmente si el decocto de *Nasturtium officinale* tiene efecto musculotrópico uterina en *Rattus rattus var. albinus* tratadas con estrógenos, progesterona y la combinación de ambas, después de haber sido ovariectomizadas, para descartar la influencia del ovario en la producción de hormonas esteroideas, simulando lo que ocurre en el ciclo estral de la rata..

Un estudio piloto previo nos permitió establecer la dosis efectiva⁵⁰, de decocto de *N. officinale* para útero de *R. rattus var. albinus*, *in vitro* fue de 38 mg/mL del baño de órganos aislados y para la oxitocina fue de 1.2 mUI/mL.

Analizando la respuesta contráctil del músculo uterino frente al decocto de *N. officinale* en la **Tabla 1**, grupo A, se observa que al comparar la respuesta basal y frente al decocto de *N. officinale*, hay diferencia a favor del decocto, pero dicha respuesta no es estadísticamente significativa. Esta respuesta a favor del decocto de *N. officinale* se debería a la actividad de las células del endometrio que tendrían afinidad por los componentes fitoquímicos de la planta en estudio, dichos componentes a través de ligandos disponibles y factores

tisulares específicos mediarían para la liberación de prostaglandinas, las que actúan sobre el retículo sarcoplasmático liberando iones calcio y produciéndose acoplamiento de actina - miosina². Seguimos analizando la **Tabla 1**, grupo B, al comparar la respuesta contráctil del útero frente al decocto de *N. officinale* y frente a la oxitocina, la respuesta es a favor del decocto de *N. officinale* ya que como en el caso anterior estaría activando a las células del miometrio, sensibles en términos de receptores no tradicionales y que en éste caso generan mejor respuesta que los receptores oxióticos²¹. De igual modo en la **Tabla 1**, grupo C, se aprecia que al comparar la respuesta motora del útero frente al decocto de *N. officinale* más oxitocina y oxitocina más decocto de *N. officinale* la mejor respuesta da a favor de *N. officinale* más oxitocina, indicándonos que los receptores no tradicionales sensibles a *N. officinale* tienen mejor actividad motriz que los receptores oxióticos, aunque en los tres grupos de la **Tabla 1** predomina una respuesta contráctil mayor frente al *N. officinale*, pero que dichas diferencias analizadas estadísticamente no tienen significancia.

Al observar la **Tabla 2**, donde se dan las respuestas contráctiles del útero de *R. rattus var. albinus*, tratadas con estrógenos, se aprecia en el grupo A, que la mayor respuesta entre el basal y el decocto de *N. officinale*, está frente al decocto, luego en el Grupo B, al comparar la respuesta entre decocto de *Nasturtium officinale* y oxitocina, la mejor respuesta se da a favor de *N. officinale* y en el grupo C al comparar decocto de *N. officinale* más oxitocina con la respuesta oxitocina más decocto de *N. officinale*, se evidencia que la mayor respuesta está a favor cuando el útero se estimula primero con decocto de *N. officinale* más oxitocina. Al efectuar el análisis estadístico, solo es significativo el grupo A. Dicha respuesta puede ser atribuible a la activación de los receptores no tradicionales sensibles a los componentes fitoquímicos de *N. officinale*, para una mejor comprensión recordamos que los receptores son proteínas que se hallan adheridas a la membrana pero nunca existe igual número de receptores en un tejido en un momento dado, pues están sintetizando y catabolizando continuamente y este número variará de acuerdo al estado metabólico y a la sensibilización hormonal de la célula². Asimismo se conoce que los estrógenos en el útero inducen crecimiento

del miometrio y el endometrio, con aumento de la masa muscular, es decir de los elementos contráctiles de actina y miosina, al mismo tiempo la producción de nutrientes macroérgicos como el adenosin trifosfato, como también de iones inorgánicos de calcio^{22, 23, 24}. También cabe la posibilidad de que los principios activos del decocto de *N. officinale* posean acciones oxitócicas y actúen estimulando en receptores activos de la oxitocina, ya que tales receptores se encontrarían en mayor número en útero tratado con estrógenos^{5, 7, 25, 26}. La alta significancia encontrada al comparar la respuesta contráctil del basal y frente al decocto de *N. officinale*, o sea el aumento en amplitud de la respuesta contráctil, es una característica del efecto oxitócico, cuando el útero está sometido a dosis elevadas de estrógenos^{2, 4, 27, 28}. Esta hormona esteroidea penetra en sus células diana por difusión, formando un complejo activado que presenta una particular afinidad por varios sitios de fijación en el núcleo, esta fijación parece modificar la expresión genética, ya que probablemente, los sitios aceptores se encuentran en secuencias de ADN, cuya transcripción ha de ser inducido por la hormona. Entre los efectos resultantes de las interacciones esteroide - receptor se encuentra la transcripción del ARN_m precursor, su procesamiento y traslación a proteínas específicas que modifican la función, la síntesis y la diferenciación de las células²⁷.

Al apreciar la **Tabla 3**, y las variaciones grupales de respuesta contráctil del útero de ratas tratadas con progesterona se observa en el A, al comparar la respuesta basal frente a la respuesta con el decocto de *N. officinale*, es mayor la amplitud a favor de decocto de *N. officinale*. En el grupo B, al comparar la respuesta motora del decocto de *N. officinale* y el de la oxitocina, la diferencia se orienta a favor de *N. officinale* y en el grupo C, al comparar la respuesta del decocto de *N. officinale* más oxitocina y oxitocina más decocto de *N. officinale*, la respuesta mayor la tiene cuando se agrega al baño de órganos aislados primero decocto de *Nasturtium officinale* y luego oxitocina, de tal manera que en todos los grupos la mayor respuesta uterina está a favor del decocto de *Nasturtium officinale*, aunque hecho el análisis estadístico no hay diferencia significativa. Esta respuesta se debería a la utilización de receptores no tradicionales que culminarían en contracción uterina, pues como se conoce el efecto de la progesterona sobre el útero es la de producir

hiperpolarización de la membrana variando el potencial de -60mV a -90mV de modo que disminuye la actividad espontánea, más tarde también se establece que disminuye la permeabilidad al calcio y hoy se reporta que inhibe la entrada y salida del potasio, alterando el intercambio de Ca^{++}/K^{+} , y como es de conocimiento la labor del ion K, es responsable de la repolarización de la membrana en el proceso contráctil^{27, 29}.

Al revisar la **Tabla 4**, y observar las respuestas del útero tratado con estrógenos más progesterona juntos, tenemos que en el grupo A, al comparar el basal y decocto de *N. officinale*, la respuesta es favorable a *N. officinale*; en el grupo B, al comparar decocto de *N. officinale* mas oxitocina, la mayor respuesta está a favor de *N. officinale* y en el grupo C, al comparar la combinación del decocto de *N. officinale* más oxitocina y oxitocina mas decocto de *Nasturtium officinale* también la mayor respuesta la tiene cuando el útero es estimulado por *N. officinale* más oxitocina, siendo las diferencias estadísticamente significativas, excepto en el grupo C. La experiencia nos indica que aún cuando el útero, está bajo la influencia de los estrógenos y la progesterona la respuesta motora prevalece en función de los estrógenos, es decir la no logra disminuir en términos estadísticos las respuestas contráctiles³⁰.

En base al esquema experimental, se trabajó las respuestas uterinas en etapas o fases: basal, frente al decocto de *Nasturtium officinale*, frente a oxitocina, frente al decocto de *N. officinale* más oxitocina y la fase oxitocina más decocto de *Nasturtium officinale*. En la **Tabla 5**, se aprecian los valores de respuesta uterina de en términos de amplitud valorados en milímetros, en la fase basal de todos los grupos trabajados, la mejor respuesta motriz, la dió el grupo tratado con estrógenos, seguido el grupo tratado con estrógenos más progesterona, ambas diferencias estadísticamente significativas. Esta respuesta se debería a las acciones que tienen los estrógenos sobre el miometrio uterino ya que en ausencia de estrógenos el músculo uterino disminuye su poder de respuesta contráctil, en cambio cuando está sensibilizado con esta fase, se contrae con regularidad y mayor fuerza y sensible a las drogas oxitócicas²³.

En la **Tabla 6**, se aprecia las respuestas del útero en la fase *N. officinale* en el control y los grupos problemas, en la que se aprecia que la mayor respuesta la

tiene frente al decocto de *N. officinale* el grupo tratado con estrógenos y dicha diferencia es estadísticamente significativa. Esta respuesta se debería a la acción estimulante del decocto de *N. officinale* sobre los receptores oxitócicos y los receptores no tradicionales que permiten una alta respuesta motora. Asimismo al comparar las respuestas del grupo control y el grupo tratado con estrógenos más progesterona, hay diferencia estadísticamente significativa. Esta respuesta se debería a la sensibilización del útero con los estrógenos³⁰.

En la **Tabla 7**, se reportan los datos de los valores de respuesta motora de la fase oxitocina, en la que a la rata la mejor respuesta motora la tiene el útero tratado con estrógenos porque al compararlos con el control hay diferencia estadísticamente significativa; del mismo modo al comparar en la fase oxitocina, la respuesta del control vs progesterona y control vs estrógenos más progesterona, en ambos existe diferencia estadísticamente significativa. Estos hallazgos se deberían a la acción estimulante de la oxitocina sobre dichos receptores que están funcionalmente acoplados a la proteína $G_{\alpha q/11}$ que estimula la actividad de la fosfolipasa C, la cual estimula la liberación de calcio, desde niveles intracelulares, además de la ocupación de receptores, produce la activación inducida por despolarización de una mayor disponibilidad del calcio a los elementos contráctiles de actina - miosina y con ello genera amplitud en la contracción muscular uterina^{23, 26}.

En la **Tabla 8**, se aprecian las respuestas motoras del útero frente al decocto de *N. officinale* más oxitocina tanto en el control y los subgrupos problemas, en la que la máxima respuesta la tiene el útero de las ratas tratadas con estrógenos y al comparar el control y el grupo tratado con estrógenos se alcanza una diferencia de alta significancia. Este hallazgo comprobaría de que los constituyentes fitoquímicos del decocto de *N. officinale* estimularían los receptores aumentados por la sensibilización estrogénica y además estarían actuando los receptores no tradicionales y generando una mayor amplitud en la respuesta musculotrópica^{7, 10, 25, 31}.

En la **Tabla 9**, al observar las respuestas motoras del útero de rata y el grupo problema frente al control, nos da diferencia de alta significancia frente al grupo tratado con estrógenos, con

significancia estadística al grupo tratado con progesterona y alta significancia con el grupo tratados con estrógenos más progesterona. Estas respuestas demostrarían en la fase Oxitocina más *N. officinale* los úteros con mayor amplitud corresponden al tratado con estrógenos, y también al de la asociación estrógenos más progesterona, ya que su respuesta obedecería a la acción estrogénica^{5, 7}.

Finalmente, las respuestas contráctiles encontradas en el kimógrafo fueron comparadas con el basal, con las de oxitocina y con las fases pre-oxitocina y post-oxitocina, encontrándose acción musculotrópico uterina en *R. rattus var. albinus*, inclusive mayor frente a oxitocina; y éstas respuestas son dependientes del estado hormonal de la rata en tratamiento.

CONCLUSIONES

- El decocto de *N. officinale* “berro”, tiene efecto musculotrópico en útero de *R. rattus var. albinus*.
- La respuesta contráctil del músculo uterino frente al decocto de *N. officinale* es mayor que frente a la oxitocina.
- El efecto inducido por *N. officinale* depende del estado hormonal del útero.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anwer K. Oxytocin stimulates myometrial guanosine triphosphatase and phospholipase-C activities via coupling to $G_{\alpha q/11}$. *Endocrinology*. USA 1995. 136(1):1509-1515.
2. Bossmar T. Receptor for and miometrial responses to OT and vasopresin in preterm and term human pregnancy. *Am. J. Obstet.* 1994. 171(6): 1634-1642.
3. Bowman W. *Farmacología*. 2° ed. Edit. Interamericana. México. 1984:20,33-35.
4. Lopez J. Controlled trial of a program for the active management of labor, *N. Eng. J. Med.* 1992. 326:450-454.
5. Batra X. Destrogen induced changes in muscarinic receptor density and contráctil responses in the females. *Acta physiol scnd.* 1989:137-141.
6. Odonovan B. *Manual de endocrinología*. 2° ed. Edit. Manual Moderno. México, págs. 77-78, 143-150.
7. Castillo F. Efecto del decocto de la *Ruta graveolens* en ratas gestantes. Tesis Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo.

- Perú. 1995:1-21.
8. Page C. Farmacología integrada. 2° ed. Editorial Harcourt Bruce. España. 1998:288-292.
 9. Alva N. Efecto del decocto de *Ageratina Sternbergiana King y Robinson* sobre la musculatura uterina de rata in vitro. Tesis Bach. Biología. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo. Perú. 1996:3-8.
 10. Berne R, Levy M. Fisiología. 2° ed. Editorial Harcourt Brace. España. 1998:731-735.
 11. Conn M., Gebhart G. Principios de Farmacología. 1° ed. Traducido por Q.F.B.: María del Rosario Carsolio Pacheco. Edit. El Manual Moderno S.A. México D.F. 1991:317-319.
 12. Mostacero J. Botánica Sistemática Fanerogámica. Editorial Botánica de UNT. 1990:45.
 13. Kuklinski C. Farmacognosia. 1ra. ed. Edit. Omega. España. 2000:3-39.
 14. Qian A. Evidence for the involvement of several intracellular domains in the coupling of oxytocin receptor to G alpha(q/11). Cell Signal. USA 1998. 10(2):101-5.
 15. Antunes A. Flavonol Glycosides from Leaves of *Cotus spiralis*; Fitoterapia 71, Elsevier. 2000: 507-510.
 16. Hase A. Separation and Determination of intact glucosinolatos in Rapeseed by Hight-Perfomance Liquid Chromatography; Journal of Chromatography, 435, Elsvier Scienze Publishers B.V., Amsterdam, 1988: 501-507.
 17. Carvalho J. Contribución del estudio fitoquímico y analítico de *Nasturtium officinale* R. BR., brassicaceae. Tesis para obtener el Grado de Maestro en Ciencias Farmacéuticas. Universidad Federal de Paraná. Brasil. 2001.
 18. Varkeviser C, Pathmanathan I. Diseño y realización de proyectos de investigación sobre sistemas de salud. Vol. 2. Ottawa. Centro internacional de investigaciones para el desarrollo. 1995:378-380.
 19. Tresguerres J. Fisiología Humana. 2°ed. Edit. Mc Graw – Hill Interamericana. España. 1999:1062-1065.
 20. Strakova Z. Coupling of oxytocin receptor to G proteins in rat myometrium during labor: Gi receptor interaction. Am J Physiol. USA 1997. 272(5):193-198.
 21. Herrera E. Racial Differences in Cesareans: An Analysis of U.S. 2001 National Inpatient Sample Data. Obstetrics & Gynecology 2005; 105:710-718.
 22. Velasco A. Farmacología de Velásquez. 16° ed. Editorial Interamericana McGraw-Hill. España 1993:775-779.
 23. Chan W. Subtipos de receptores oxitocínicos en el miometrio de rata preñada. 1993:1381-1386.
 24. Sanborn B, Dodge K. Molecular Mechanisms Regulating the effects oxytocin an myometrial intracellular calcium. University of Texas. USA. 1998. 449:277-86.
 25. Brody T. Human Pharmacology Molecular to Clinical. 3° ed. Editorial Morby. EEUU 1998:559, 562-565.
 26. Eckert R. Fisiología Animal. Editorial Interamericana. México 1992: 106, 281, 316-342.
 27. Vaca L. Depletion of intracellular Ca stores activates a Ca selective channel in vascular endotheliam. Am. J. Physiol. 1994: 267: c920-c925.
 28. Johnston A. High- versus Low-Dose Oxytocin for Augmentation or Induction of Labor. The Annals of Pharmacotherapy: Vol. 39, No. 1.USA 2004.
 29. Katzung M. Farmacología Básica y Clínica. 4° ed. Editorial El Manual Moderno. México 1993:470.
 30. Yallampalli C. Uterine contractile responses to endothelium receptors are elevated during labor. Biol. Reprod. 51(4):640-645.
 31. Merrill D. Randomized, Double-Masked Comparison of Oxytocin Dosage in Induction and Augmentation of Labor. Obstetrics & Gynecology 1999; 94:455-463.

Correspondencia: Ericson Félix Castillo Saavedra

Dirección: Jr. Juan Zapata 977 El Bosque.

Teléfono: 205465

Correo electrónico:
ericson_fcs@hotmail.com