



# Efecto contracturante del extracto hidroalcohólico de *Artemisia absinthium* en útero de *Rattus rattus*

## Contracturant effect of the hydroalcoholic extract of *Artemisia absinthium* in uterus of *Rattus rattus*

Orlando Pretel Sevillano, Carlos Nomberto Rodríguez, Wilson Canchachi Sánchez, Carlos León Torres, Cecilia Pretel Mostacero y Patricia Torres Plasencia

Laboratorio de Fisiología Animal. Departamento de Química Biológica y Fisiología Animal. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo. Perú

### RESUMEN

Se evaluó el efecto contracturante del extracto hidroalcohólico de *Artemisia absinthium*, planta de uso frecuente por algunas mujeres para corregir alteraciones de la menstruación o como abortivo, en útero de *Rattus rattus*. Se trabajó con 20 ratas hembras, divididas en dos grupos: grupo control, tratadas con solución salina fisiológica (SSF) y experimental, tratadas con el extracto hidroalcohólico de *A. absinthium*. Se les anestesió con pentobarbital sódico y a cada una se les extrajo un cuerno uterino mediante una laparotomía abdominal y se colocó en un baño para órganos aislados. Se evaluó el efecto contracturante de la acetilcolina y el efecto relajante de la adrenalina a las ratas del grupo control y el efecto del extracto hidroalcohólico de *A. absinthium* a las ratas del grupo experimental, demostrando que *A. absinthium* presentó un efecto contracturante mayor que la acetilcolina y se mantuvo aún después del efecto relajante de la adrenalina. Finalmente, a las ratas se les suturó y protegió la herida con solución de colodio y los medicamentos necesarios hasta su recuperación.

**Palabras clave:** Contracturante, útero, *Artemisia absinthium*, *Rattus rattus*.

### ABSTRACT

Contracturant effect of the hydroalcoholic extract of *Artemisia absinthium* plant often used by some women were evaluated to correct abnormalities of menstruation or as an abortifacient in the uterus of *Rattus rattus*. We worked with 20 female rats were divided into two groups: control group, treated with experimental physiological saline solution (PSS), and treated with hydroalcoholic extract of *A. absinthium*. They were anesthetized with sodium pentobarbital, were each extracted one uterine horn by abdominal laparotomy, and placed in a bath for isolated organs. Contracturant the effect of acetylcholine and the relaxing effect of adrenaline to the control rats and the effect of hydroalcoholic extract of *A. absinthium* rats in the experimental group was evaluated, demonstrating that *A. absinthium* showed a greater effect than contracturant acetylcholine and remained even after the relaxing effect of adrenaline. Finally, rats were sutured and protected the wound with collodion solution and drugs needed until recovery.

**Keywords:** Contracturant, uterus, *Artemisia absinthium*, *Rattus rattus*.

## INTRODUCCIÓN

Existe gran cantidad de productos terapéuticos hechos a base de plantas medicinales y su uso por la población ha ido en aumento, bajo la creencia de que las plantas medicinales son inocuas por ser naturales. Sin embargo, esta falsa creencia hace que, inmersos en un tratamiento farmacológico se presenten fallas terapéuticas, ya que al igual que los medicamentos, las plantas medicinales pueden producir efectos secundarios, cuadros de toxicidad y tienen contraindicaciones que son muchas veces ignoradas<sup>2</sup>.

Entre los casos de contraindicación, se coloca como principal factor a la exposición materna durante el embarazo, ya que puede tener diversos efectos en el desarrollo del embrión así como de la madre dependiendo del período de la exposición; ya que el período de mayor sensibilidad a compuestos tóxicos es durante los primeros días de gestación<sup>3</sup>, por otro lado en muchos casos se puede llegar a la estimulación del útero para iniciar actividad abortiva. Sin embargo, en algunos casos dicha actividad solo puede propiciar molestia temporal y posteriormente desaparecer<sup>4</sup>.

Por tal razón, un gran número de experimentos de laboratorio y estudios clínicos se han realizado en las últimas dos décadas para evaluar la efectividad de un gran número de plantas, las cuales pueden actuar evitando la producción de espermatozoides, interfiriendo la ovulación, inhibiendo la fertilización, o evitando la implantación de los blastocitos, indicando que varias plantas tienen propiedades anticonceptivas. Por esta razón María Larre su trabajo es la búsqueda bibliográfica de plantas utilizadas por las distintas poblaciones indígenas como anticonceptivos y abortivos, determinando que miembros de las familias Asteraceae, Compositae, Euphorbiaceae, Labiatae y Leguminosae son las más sobresalientes en este aspecto<sup>5</sup>.

En este contexto, se evaluó: (i) el efecto embriotóxico y teratogénico de la ruda, *Ruta chalepensis*, en *Mus musculus* observándose que no afectó negativamente el peso de la madre pero sí del útero durante el tratamiento y que en el grupo tratado, la frecuencia de reabsorciones fetales fue mayor y el peso fetal fue significativamente menor en comparación con el control<sup>4</sup>, (ii) el efecto toxicológico preliminar de *Ruta graveolens*, *Origanum vulgare* y *Persea americana* sobre embriones preimplantacionales de ratón, evidenciándose una disminución significativa de embriones normales con ruda 24, 49%, palta 12,31 % y orégano 10%<sup>6</sup>, (iii) el efecto contracturante de extractos de *Ruta graveolens* en útero de rata y perro, ex vivo<sup>7</sup> y (iv) el efecto de *Apium graveolens* “Apio” sobre la presión arterial y la actividad motora del músculo liso uterino en ratas, encontrándose un significativo efecto hipotensor y oxitócico<sup>3</sup>.

En otras investigaciones se comparan una sustancia natural con una química, donde el efecto de la decocción de *Montanoa tomentosa* “Zoapatle” y de su constituyente activo, el Acido grandiflorenico, sobre la contractilidad uterina, demostrándose que sus efectos sobre el útero son muy semejantes: de naturaleza hormona-dependiente y caracterizados por inhibir la actividad espontánea<sup>8</sup> y que “Zoapatle” tiene un efecto anovulatorio y confirma el efecto luteolítico, así como la toxicidad del extracto al ser administrado en diferentes etapas de la gestación<sup>9</sup>.

Sin embargo, la investigación no siempre conlleva a resultados negativos como en los casos anteriores, ya que se demostró que el efecto del extracto acuoso de *Origanum vulgare* (Lamiaceae) en embriones preimplantacionales de ratón, no tiene un efecto tóxico, y sólo produce un ligero retraso en el desarrollo del embrión<sup>10</sup>, al igual que maca no tiene efectos tóxicos en el desarrollo normal de los embriones pre-implantacionales del mismo modelo animal<sup>11</sup>. O los posibles efectos teratogénicos y abortivos de la sheilina en ratas Sprague dawley, donde no se encontraron malformaciones esqueléticas, y no hubo afectaciones en los índices de implantación y de reabsorción, ni en el crecimiento intrauterino de las crías<sup>12</sup>. Entonces, luego de investigar sus posibles efectos secundarios y en caso de no presentarlos este tipo de estudios se pueden extrapolar en humanos para utilizarlos en algún método abortivo terapéutico o como conocimiento para evitar su uso en caso de embarazo, ya que debido a la ausencia de datos que avalen su seguridad, no puede ser recomendada<sup>5, 13,14</sup>.

Denominada madre de todas las yerbas medicinales por sus diversas aplicaciones curativas como tónico y estimulante energético, activante digestivo en la cloroanemia, febrífugo, dermatomicosis, vermífugo y emenagogo, *Artemisia absinthium* (Asterácea), es conocida desde las culturas egipcia y griega y en la actualidad su uso es muy amplio en la medicina tradicional para el tratamiento de afecciones gastrointestinales, por tal motivo ha sido ampliamente estudiada desde el punto de vista científico<sup>13, 15, 16, 17,18</sup>. Sin embargo, en dosis altas produce convulsiones y puede inducir el aborto,

debido a la tuyaona, presente entre un 3 a 12%, la cual ejerce una acción emenagogo o reguladora de la menstruación y la santonina que extremadamente tóxico<sup>8</sup>. Además se ha comprobado que pasa a la leche materna<sup>14, 15,19</sup>.

El territorio Peruano es reconocido como uno de los países con mayor diversidad en flora y fauna, con un número alto de especies y otras que faltan por descubrir y las ya conocidas no han sido completamente estudiadas a fin de determinar sus propiedades beneficiosas para la medicina tradicional que cada vez toma mayor importancia. Tal es el caso de *A. absinthium*, especie considerada reguladora de la menstruación y abortiva, pero que supuestamente al ser consumida en altas dosis con frecuencia puede conducir a problemas de salud irreversibles. Por esta razón se planteó una investigación dirigida a evaluar el efecto contracturante del útero de *Rattus rattus albinus* var. Holzman del extracto hidroalcohólico de *A. absinthium*.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Material biológico

- *A. absinthium*, obtenido de la Provincia de Contumazá (jardines del cementerio), Dpto. Cajamarca, e identificado en el Herbarium Truxillense de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de Trujillo.
- *Rattus rattus* Holzman var. *albinus*, obtenidas del bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia – Lima, con 8 semanas de edad promedio.

### Obtención de extracto hidroalcohólico de *A. absinthium*

Un kg de hojas de *A. absinthium*, fueron lavadas con agua corriente, luego con agua destilada para eliminar cualquier tipo de suciedad impregnada y con alcohol al 70%. Después de su limpieza, las hojas fueron secadas en estufa por un tiempo de 24 horas, pasado esto se las molió finamente, y se maceró en alcohol al 70% en un frasco ámbar, por un tiempo de 6 días, con agitación de 5 minutos diarios. Posteriormente el macerado se filtró (papel filtro Watman N° 1), con una bomba de vacío y secado en un rotavapor. Finalmente el extracto concentrado se guardó en refrigeración hasta su uso en el presente proyecto de investigación.

### Determinación de efecto contracturante de *A. absinthium* en útero en *R. rattus*

A cada una de las ratas de todos los grupos se les anestesió con pentobarbital sódico (Halathal) con una dosis de 1 ml por kg de peso corporal y en condiciones de asepsia se les realizó una laparotomía abdominal y se les extrajo un cuerno uterino libre del mesenterio y se lo mantuvo en solución Mc Closky a una temperatura de 37°C, con oxigenación continua en un vaso de precipitación, el cuerno uterino se colocó en un sistema para órgano aislado, que contenía la solución de Mc Kloski con la misma temperatura anterior y oxigenación correspondiente.

Luego se procedió a registrar las contracciones por minuto de dicho órgano en un quimógrafo a una velocidad de 7,5mm/min, la que correspondió al estado basal e inmediatamente se realizó los siguientes pasos:

1. Se agregó un 1µg de acetilcolina (Ach) por ml del sistema de órgano aislado.
2. Se lavó el músculo tres veces con solución Mc Closky y después de recuperar la contracción se agregó 1µg de adrenalina (Ad) por ml del sistema.
3. Al igual que el paso número 2 se lavó el músculo pero esta vez se agregó 0,04 unidades internacionales (UI) de Oxitocina (OT)( dosis total).
4. El mismo proceso que los pasos anteriores, ahora se agregó 1µg de atropina (At), 1µg de acetilcolina por ml del sistema y 0,04 UI de Oxitocina.

En todos los pasos se registraron las contracciones uterinas por minuto así como su amplitud de cada contracción para comparar entre los grupos experimentales <sup>20</sup>.

### Análisis estadístico

Para la determinar el efecto contracturante de *A. absinthium* sobre útero de *R. rattus* los datos paramétricos fueron analizados por la prueba t de Student con un nivel de probabilidad del 95%.

## RESULTADOS

Se encontró que la contractura uterina producida por *A. absinthium*, en comparación con adrenalina y

Acetilcolina			<i>A. absinthium</i>			Adrenalina		
Basal	2ug/mL	Frec	Basal	40mg/mL	Frec	Basal	2ug/mL	Frec
20.0	56.0	3.0	25.0	97.5	2.0	27.0	0.0	0.0
18.0	45.0	3.0	38.0	62.0	2.0	9.0	0.0	0.0
29.0	49.5	2.0	32.0	51.0	2.0	12.0	0.0	0.0
40.0	75.5	2.0	15.0	81.5	2.0	16.0	0.0	0.0
24.0	83.0	1.0	25.0	74.5	2.0	5.0	0.0	0.0

acetilcolina, a una concentración de 40mg/ mL, ejerce mayor efecto contracturante (Tabla 1).

**Tabla 1.** Efecto contracturante (en mm) de *Artemisia absinthium* (40mg/mL) sobre útero de *Rattus rattus albinus* var. Hotzman en comparación con acetilcolina y adrenalina (2ug/mL).

## DISCUSIÓN

Actualmente son más de 240 organizaciones no gubernamentales en varios países que participan en el programa de fortalecimiento de la medicina tradicional (incluyendo la organización mundial para la salud) <sup>21</sup>. En la medicina natural, las plantas de *A. absinthium* son usadas para controlar el dolor en niños y para inducir abortos, sin embargo otras especies del mismo género tales como *A. annua* presentan propiedades antimaláricas con una efectividad del 90 al 100%; esto debido a que la especie posee ciertos componentes tales como monoterpenos, sesquiterpenos, terpenoides y esteroides, flavonoides, cumarinas, componentes aromáticos y alifáticos, varios de los cuales tienen alguna propiedad antimalárica, pero el de mayor actividad es indudablemente el sesquiterpeno lactona artemisina<sup>22,23</sup>. El mecanismo por el cual esta especie ejerce actividad antimalárica se debe al aumento de la respuesta inmune en humanos, con aumento de la actividad fagocítica de macrófagos en ratones in vivo y destrucción de los eritrocitos infectados in vitro<sup>21</sup>.

Además, *A. annua*, que conforma el mismo género que *A. absinthium*, presenta una alta concentración de flavonoides, responsables de su alta actividad antioxidante, siendo los extractos crudos los que tienen una fuente grande de estos antioxidantes. Actualmente se reporta que *Artemisia* tiene actividad antiprotozoaria y antibacteriana tanto en extractos como en aceite esencial, que actúan contra *Babesia*, *Eimeria* o coccidiosis y en el tremátodo sanguíneo *Schistosoma* spp. Se ha reportado que *Artemisia* no tiene efectos tóxicos usando dosis de 200 – 300 mg/Kg en ratones y 30 mg/Kg contra plasmodium en humanos<sup>24</sup>.

Los diferentes componentes que se han obtenido de *A. absinthium* tales como hidroxipelenólido, artemisina y casticina, ácido hidroxibenzoico, ácido hidroxicinámico, flavonoides y otros como el ácido salicílico, ácido gálico y ácido ferúlico han demostrado poseer propiedades antiparasitarias, antifúngicas y antioxidantes, generándose además, aparentemente, un sinergismo entre los componentes para potenciar los efectos, lo cual aún está en estudio <sup>25, 26,27</sup>.

Diversos estudios desarrollados en plantas medicinales, mostraron que sus extractos poseen actividad abortiva, mediante diversos mecanismos como: aumento de la contractura uterina; congestión y hemorragia con el posterior desprendimiento del huevo y las membranas; otras a través de la sangre y provocando la muerte del feto y, otras que inyectadas directamente al líquido amniótico, evitan el desarrollo del feto y su favorecen su eliminación. *A. Absinthium* presentó una mayor capacidad contracturante del útero que la acetilcolina, e inclusive, después del efecto relajante de la adrenalina; lo que nos explicaría que actúa en receptores diferentes que se oponen a la adrenalina. Esto nos confirma que podría ser catalogada como una planta con propiedades abortivas y que es comúnmente utilizada en los medios rurales y urbanos por ser de bajo costo<sup>28</sup>.

Actualmente, está resurgiendo el uso tradicional de las plantas con propiedades medicinales como *Artemisia* porque las drogas sintéticas como la artemisina, además de ser costosas están creando resistencia por parte de las personas y que tan solo ha sido utilizada cerca de 32 años, comparada con

los dos mil años de uso de esta planta por la China milenaria y que no genera resistencia por el organismo<sup>29</sup>. Es necesario además, tener en cuenta que estas especies vegetales, poseen compuestos xenobióticos que pueden resultar potencialmente tóxicos causando trastornos severos; por lo que es necesario determinar una dosis adecuada que no ocasione toxicidad en el organismo<sup>30</sup>.

## CONCLUSIÓN

- *Artemisia absinthium* presentó mayor contractura del útero que la acetilcolina.
- *Artemisia absinthium* mantiene la contractura del útero después del efecto relajante de la adrenalina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarado B. Plantas medicinales de la Cordillera Negra. Rev Acad Perú Salud 2007; 14 (2):53-60.
2. Hall V, Rocha M, Rodríguez E. Plantas Medicinales. Centro de Información de Medicamentos 2002; 2:3-5.
3. Carranza J, Lamas C, Medina C, Mejía J, Molina C, Prochazka K, et al. Evaluación del efecto del *Apium graveolens* “Apio” sobre la presión arterial sanguínea y la actividad motora del musculo liso uterino en ratas. En V Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Perú: Universidad San Martín de Porres; 2005.
4. Gonzales J, Benavides V, Rojas R, Pino J. Efecto embriotóxico y teratogénico de *Ruta chalepensis* L. “ruda”, en ratón (*Mus musculus*). Rev peru Biol 2007; 13(3): 223-225.
5. Larre, M. Plantas utilizadas en la medicina tradicional en México como abortivas y anticonceptivas. División de ciencias biológicas y de la salud. 2003: 17.
6. Benavides V, Trujillo G, D'Arrigo G, Paredes U y J. Pino. Evaluación toxicológica preliminar de *Ruta graveolens*, *Origanum vulgare* y *Persea americana* sobre embriones preimplantacionales de ratón. Rev peru Biol 2000; 7 (1): 34-38.
7. Muñoz A, Covarrubias S, Delena J, Pacheco U, Sánchez C, J. Alvarado et al. Efecto de extractos de *Ruta graveolens* (ruda) sobre la contractilidad de útero de rata y perro, ex vivo. En 5ta Jornada de Investigación. México: Universidad Autónoma de Zacateca; 2001.
8. Bejar E. El efecto de la decocción de *Montanoa tomentosa* ssp *tomentosa* (Zoapatle) y de su constituyente activo el Acido grandiflorencio sobre la contractilidad uterina. México: Universidad Autónoma Metropolitana. 1985: 24-28.
9. Moy N. Efectos farmacológicos y toxicológicos de extractos hidroalcohólicos de Zoapatle (*Montanoa tomentosa*) en rata biodisponibilidad después de administración intravaginal. En Universidad de Colima. México. 1998: 3-4.
10. Benavides V, D'Arrigo G, Pino J. Efecto del extracto acuoso de *Origanum vulgare* L. (Lamiaceae) en embriones preimplantacionales de ratón. Rev peru Biol 2010; 17(3): 17-22.
11. D'Arrigo G, Benavides V, Pino J. Evaluación preliminar del efecto de *Lepidium meyenii* Walp en el desarrollo embrionario de ratón. Rev peru Biol 2004; 11 (1): 41-45
12. Tomé O. Estudio en ratas sprague dawley de los posibles efectos teratogénico y abortivo de la sheilina. Revista ciencias [Internet] .Disponible en:<http://www.revistaciencias.com/publicaciones/>.Cuba
13. Brinker F, Herb ND. Contraindications & drug interactions .Third Edition. Oregon: Eclectic Medical Publications; 2001.
14. Montesdeoca V. Elaboración y control de calidad de comprimidos Fitofarmacéuticos de Ajenjo (*Artemisia absinthium* L.), Romero (*Rosmarinus officinalis* L.) y Manzanilla (*Matricaria chamomilla* L.) para combatir la menstruación dolorosa. [Tesis doctoral]. Chimborazo: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2010.
15. Martínez M. Usos medicinales del ajenjo o *Artemisia absinthium*. Universidad Autónoma del Estado de Morelos 2009. Disponible:URL: <http://www.tlahui.com/medic/medic29/ajenjo.htm>
16. [www.profitocoop.com.ar/articulos/Vademecum%20colombiano%20de%20plantas%20medicinales.pdf](http://www.profitocoop.com.ar/articulos/Vademecum%20colombiano%20de%20plantas%20medicinales.pdf)
17. González A. Ajenjo: *Artemisia absinthium*. 2004. [www.herbalsafety.utep.edu/herbs-pdfs/facts/Ajenjo-hoja%20datos%20-Jul%2004.pdf](http://www.herbalsafety.utep.edu/herbs-pdfs/facts/Ajenjo-hoja%20datos%20-Jul%2004.pdf).
18. Osuna L, Tapia M, Aguilar A. Plantas medicinales de la medicina tradicional Mexicana para tratar afecciones gastrointestinales. Estudio etnobotánico, fitoquímico y farmacológico. [Tesis doctoral]. Barcelona. Universidad de Barcelona. 2005.
19. Mendocilla M, Villar M. Monografías de plantas medicinales. Manual de fitoterapia.1999. Disponible en:<http://www.bvsde.paho.org/texcom/manualesMEC/fitoterapia/cap7.pdf>.
20. Milla J, Olaya G, Reyes O, Paz C, Arteaga L, Zapata M et al. Nuevo Manual de Practicas de Fisiología Humana. Facultad de Ciencias Medicas de Universidad Nacional de Trujillo. 2003: 193.Trujillo.Perú.

21. Willcox M. *Artemisia* Species: From Traditional Medicines to Modern Antimalarials and Back Again. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2009; 15 (2): 101-109.
22. Ann M. *The journal of alternative and complementary medicine*. 2008; 15(2): 101–109.
23. Sharopov T, Sulaimonova V, Setzer W. Composition of the Essential oil of *Artemisia absinthium* from Tajikistan. *Rec Nat Prod* 2012; 6 (2): 127-134.
24. Ferreira J. & Janick J. Annual Wormwood (*Artemisia annua* L.). *New Crop Factsheet*. 2009. Disponible en: [www.hort.purdue.edu/newcrop/cropfactsheets/artemisia.pdf](http://www.hort.purdue.edu/newcrop/cropfactsheets/artemisia.pdf).
25. Gonzalez-Colomaa A, Bailena M, Diaz CE., Fragab B M, Martínez-Díaz R, Zuñigad GE, et al. Major components of Spanish cultivated *Artemisia absinthium* populations: Antifeedant, antiparasitic, and antioxidant effects. *Industrial Crops & Products* 2012; 37: 401-407
26. Lee Y-J, Thiruvengadam M, Chung I M, Nagella P. Polyphenol composition and antioxidant activity from the vegetable plant *Artemisia absinthium* L. *AJCS*. 2013; 7(12):1921-1926.
27. Bailena M, Julio LF, Diaz CE, Sanz J, Martínez-Díaz A, Raimundo Cabrerae. Chemical composition and biological effects of essential oils from *Artemisia absinthium* L. cultivated under different environmental conditions. *Industrial Crops and Products*. 2013; 49: 102– 107.
28. Artuz M A y Restrepo H. El aborto inducido. Una visión histórica de su manejo. *Médica* 2002; 33 (2).
29. Ferreira. JFS. *Artemisia annua* L: the hope against malaria and cancer. [Medicinal and Aromatic Plants: Production, Business & Applications. Proceedings of the Jan 15-17/2004 meeting. Mountain State University, Beckley, WV]
30. Da Silva KC, Barbosa S, Moreira C, Nogueira L, Moreira T. Medicinal plants with teratogenic potential: current considerations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012; 48(3).