

## ARTÍCULO ORIGINAL

# EFECTO ESPASMOLÍTICO DEL TIMOL, PRINCIPAL COMPUESTO DEL ACEITE ESENCIAL DEL THYMUS VULGARIS, "TOMILLO", EN ÚTERO AISLADO DE RATA.

Rocio Huarcaya Gutierrez<sup>1,2</sup>, Cinthya Huete Felix<sup>1,3</sup>, Flor D´María Solís Mendoza<sup>1,3</sup>, Carmen Huamán Lahura<sup>1,2</sup>, Diana Huamaní Elescano<sup>1,2</sup>

1. Estudiante de la Escuela de Obstetricia, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú

2. Interna del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé

3. Interna del Instituto Nacional Materno Perinatal – Maternidad de Lima

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el efecto espasmolítico del timol, principal compuesto del aceite esencial de *Thymus Vulgaris* "Tomillo", en útero aislado de ratas blancas hembras vírgenes Holtzman. **Diseño:** Estudio experimental in vitro. **Lugar:** Sección de Farmacología de la Facultad de Medicina "San Fernando", Universidad Nacional Mayor de San Marcos - Lima, Perú. **Material biológico:** Timol, el cual se obtuvo del laboratorio Sigma-Aldrich® y ratas blancas hembras vírgenes Holtzman. **Método:** La actividad espasmolítica fue evaluada *in vitro* usando el método experimental en órgano aislado en muestras de útero de rata. Se registraron las contracciones basales del útero, se indujo a mayores contracciones aplicando oxitocina y se realizaron ensayos de dosis-respuesta para la reducción de dichas contracciones administrándose el timol a dosis progresivas de 0.2 ml, 0.4 ml, 0.6 ml a fin de obtener la dosis necesaria para la disminución de las contracciones. **Resultados:** Dosis incrementales de 0,2 ml, 0,4 ml y 0,6 ml de Timol, mostraron un efecto relajante sobre las contracciones inducidas por la oxitocina de manera proporcional a la dosis administrada, siendo la dosis de 0,6 ml de Timol la que mostró un mayor efecto en la reducción de las mismas. **Conclusión:** El timol demostró tener un efecto espasmolítico en el útero aislado de rata virgen al disminuir las contracciones inducidas por oxitocina.

**Palabras clave:** Timol, útero aislado de rata, efecto espasmolítico.

### ABSTRACT

**Objectives:** Determine the spasmolytic effect of thymol, principal compound of the essential oil *Thymus Vulgaris* "Thyme" in isolated uterus of virgin white Holtzman female rats. **Design:** Experimental study In-Vitro. **Setting:** Section of Pharmacology, Faculty of Medicine "San Fernando", National University of San Marcos, Lima, Peru. Biological material: Thymol, which was obtained from Sigma-Aldrich® laboratory and virgin female Holtzman white rats. **Method:** The spasmolytic activity was evaluated in vitro using the experimental method in organ isolated in samples of rat's uterus. Basal uterine contractions were registered, more contractions were induced by oxytocin and thymol was administrated in progressive doses of 0.2ml, 0.4ml, 0.6ml to obtain the dose necessary for the reduction of these contractions. **Results:** Incremental doses of 0.2 ml, 0.4 ml and 0.6 ml of Thymol showed a relaxing effect on the contractions induced by oxytocin in proportion to the dose, and the dose of 0.6 ml of Thymol demonstrated the greater effect in reducing them. **Conclusion:** Thymol has demonstrated a spasmolytic effect on the uterus of the virgin rat decreasing contractions induced by oxytocin.

## INTRODUCCIÓN

La búsqueda de fuentes terapéuticas en el reino vegetal constituye una alternativa viable para tratamientos en los cuales el uso de fármacos frecuentemente conlleva a efectos secundarios e incluso tóxicos por su uso prolongado <sup>(1)</sup>.

En el presente trabajo de investigación estudiamos la acción espasmolítica del timol, un componente que se encuentra en mayor proporción en el aceite esencial del tomillo o *Thymus vulgaris* <sup>(2)</sup>

El *Thymus Vulgaris* ha presentado en diversos estudios poseer efectos de acción antiinflamatoria, antiespasmódica, expectorante y antiséptica <sup>(3)</sup>. También se revela su acción frente al dolor en la menstruación a través de las investigaciones farmacológicas realizadas donde proponen la utilización del *Thymus vulgaris* como una nueva terapia para la dismenorrea primaria al disminuir los espasmos <sup>(4)</sup>

La mayoría de investigaciones están referidas al extracto de tomillo como uso terapéutico en la disminución de las contracciones uterinas producidas en la dismenorrea primaria, pero hasta la fecha no hay estudios con el mayor componente del aceite esencial de esta planta, motivo por el cual este trabajo se centró en el timol, su mayor componente.

En estudios anteriores se ha demostrado que el timol posee una actividad espasmolítica sobre la musculatura lisa de aorta de rata, estómago de cerdo y de vena porta. Con estos antecedentes de trabajos ya realizados, en el presente se planteó determinar el uso del timol como agente espasmolítico en muestras de útero de ratas vírgenes, información que puede contribuir más adelante al tratamiento natural de la dismenorrea primaria.

El presente artículo fue presentado en:

**XXII CONGRESO NACIONAL DE ESTUDIANTES DE OBSTETRICIA DE LA UNIVERSIDAD PERUANA**  
ANEOUNP - Arequipa

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Materiales

Muestra vegetal: Se empleó el Timol, principal compuesto del aceite esencial del *Thymus vulgaris* “Tomillo”, que se obtuvo del laboratorio Sigma-Adrich®.

Muestra animal: Se utilizaron 3 ratas blancas hembras vírgenes Holtzman, de un peso aproximado de 180-220g, las cuales fueron acondicionadas en el bioterio de la sección de farmacología de la UNMSM.

Componentes utilizados: Solución de tyrode, oxitocina 10 UI.

Equipo de órgano aislado: (Electric Kymograph Model 441, Harvard Apparatus CO.INC)

### Métodos

**Prueba biológica para la Actividad espasmolítica:** Para evaluar la acción espasmolítica del timol se utilizó el modelo experimental en órgano aislado.

**Preparación de los segmentos aislados de útero de rata virgen:** Se siguieron los lineamientos éticos para el manejo y sacrificio de animales de experimentación, los cuales fueron sacrificados por dislocamiento cervical.

Se realizó un corte en la cavidad abdominal mediante una incisión longitudinal para la extracción del útero y obtención de muestras. De cada útero de rata virgen se obtuvieron tres muestras.

Para el lavado de las muestras se utilizó la solución de Tyrode, a pH 7.4 y con una temperatura de 37° C, la cual fue preparada una hora antes de su uso.

Se utilizaron segmentos de útero de rata de aproximadamente 1 a 1,5 cm de largo, los cuales se colocaron a baño de órganos conteniendo la solución de Tyrode en condiciones antes mencionadas y aireada continuamente con una mezcla de O<sub>2</sub> conectado al equipo de órganos aislados.

**Preparación de las soluciones de prueba:** Se utilizó el Timol, a una concentración de 300  $\mu$ M. La oxitocina de 10 UI, fue diluida en 20ml, para obtener una concentración de  $10^{-6}$  M.

**Procedimiento de la prueba Dosis- respuesta:** Se emplearon 3 quimógrafos para mayor confiabilidad del estudio y descartar posibles errores técnicos.

Se inició colocando en cada quimógrafo el órgano aislado en la solución de Tyrode dejándose en reposo el tiempo suficiente para observar el trazado de las contracciones basales e inmediatamente se le fue administrado 0,2 ml de oxitocina.

Se realizó ensayos de dosis-respuesta; administrándose timol a dosis progresivas de 0.2 ml ,0.4 ml, 0.6 ml en la solución de Tyrode con un intervalo de 2 minutos entre cada dosificación; para evaluar la respuesta del órgano y así obtener la información acertada de la dosificación necesaria para reducir las contracciones inducidas por oxitocina.

Luego de ello se hizo el lavado del órgano dos veces con solución de Tyrode para repetir el procedimiento, dándose así el tiempo necesario para que el tejido recupere su valor basal de contracción.

## RESULTADOS

Los resultados de la evaluación farmacológica del timol al realizarse la experimentación con las 9 muestras obtenidas de 3 ratas hembras vírgenes, se encontró que el timol fue capaz de relajar el músculo liso uterino a diferentes dosificaciones. La primera prueba realizada en 6 muestras diferentes en los 3 quimógrafos a dosis de 0.2ml, 0.4ml y 0.6ml, alcanzó su máximo efecto espasmolítico a la dosis de 0,6 ml, sin embargo en las 9 muestras empleadas, el timol indujo la disminución del tono muscular uterino.

El efecto es dosis-dependiente, ya que al administrar dosis mayores de timol se obtiene una relajación más prolongada; es por ello que se siguieron los mismos procedimientos de la primera prueba en las 3 últimas muestras de útero de rata virgen y se observa que utilizando solamente la dosis de 0,6 ml se observó que se produce un mayor efecto antiespasmódico.

En el gráfico 1,2 se muestra el efecto del timol a dosis progresivas de 0.2 ml ,0.4 ml y 0.6 ml de una solución de timol a 300  $\mu$ M; donde se observó su efecto dependiente de la dosificación.

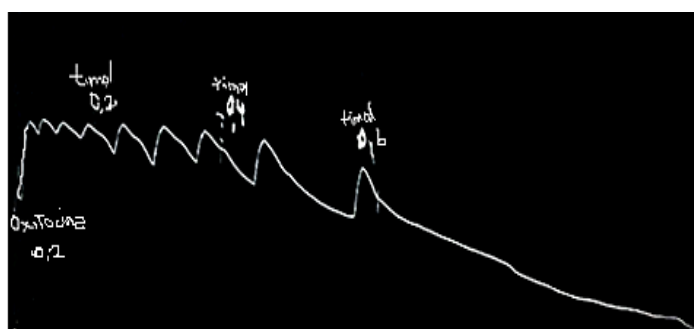


GRÁFICO 1

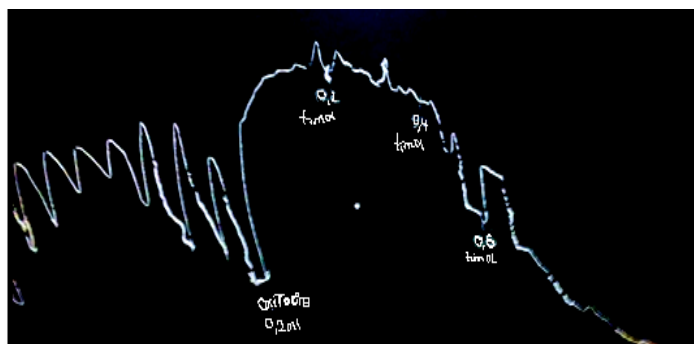


GRÁFICO 2

En el gráfico 3: Se administró directamente la dosis mayor de timol (0,6ml) observándose un mayor efecto relajante.

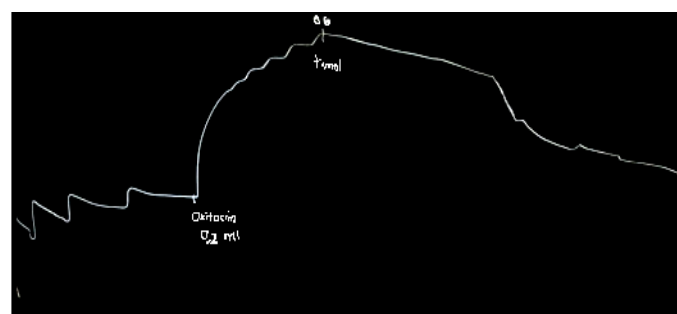


GRÁFICO 3

## DISCUSIÓN

La bibliografía actual muestra investigaciones en donde el extracto de *Thymus vulgaris* muestra un efecto antiespasmódico en el útero, por lo cual es usado en el tratamiento de la dismenorrea primaria.

Diversos autores estudiaron este extracto en una muestra de mujeres con dismenorrea primaria; haciendo uso del *Thymus vulgaris* e Ibuprofeno en dos grupos distribuidos aleatoriamente; de este estudio se obtuvo que el “Tomillo” disminuya el dolor con una calificación similar a la del Ibuprofeno, concluyendo que pueden tanto el tomillo como el ibuprofeno son eficaces en la reducción de la severidad del dolor y espasmos en la dismenorrea primaria<sup>(4,5)</sup>.

Otros autores utilizaron el tomillo en experimentos in vitro para conocer la actividad espasmolítica sobre la musculatura lisa de cadenas traqueales de cobaya, llegando a resultados que demostraron un efecto relajante potente de *Thymus vulgaris*<sup>(6)</sup>.

Si bien estas investigaciones se realizaron con el extracto del *Thymus Vulgaris*, también se encuentran investigaciones donde el compuesto utilizado fue el timol, el cual muestra efectos significativos sobre la musculatura lisa.

Se ha comprobado el efecto del timol sobre la actividad contráctil espontánea en experimentos in vitro realizados con tiras de músculo liso circular de estómago de cerdo de guinea y de vena porta al observarse su efecto espasmolítico registrado en dosis superiores a  $10^{-6}$  M.<sup>(7)</sup> También se ha evidenciado sus efectos vasodilatadores en aorta de rata aislada, que producen una relajación dependiente de la concentración sobre los preparativos del anillo aórtico<sup>(8)</sup>.

Todas las investigaciones realizadas sobre los efectos del timol en musculatura lisa de diferentes órganos mostraron un efecto relajante; en el presente estudio experimental realizado con tiras de músculo uterino de rata hembra se evidenció

su acción espasmolítica con una dosis de 0,6 ml a una concentración de 300  $\mu$ M. Este efecto fue reversible en todos los casos después de lavar el tejido.

Se desconoce su mecanismo de acción en musculatura uterina, sin embargo, se determinó que éste componente contiene uno de los principios activos inhibidores de la contracción al ser inducida inicialmente con oxitocina.

Aún no se ha establecido una base científica en el estudio de la actividad antiespasmódica de la mayoría de las plantas utilizadas en medicina tradicional para el tratamiento de la dismenorrea primaria, es por ello que la presente investigación se centró en el estudio de la actividad espasmolítica del Timol, componente encontrado en mayor porcentaje en el aceite esencial del *Thymus Vulgaris*.

## CONCLUSIONES

El Timol, principal compuesto del aceite esencial del *Thymus vulgaris*, conocido en el Perú como “Tomillo”, ha demostrado tener un efecto espasmolítico en el útero aislado de rata, al disminuir las contracciones inducidas por la oxitocina.

En la actualidad no existe bibliografía en donde se evalúe el efecto del timol frente a la musculatura lisa uterina, es por ello que este trabajo puede servir de modelo para posteriores ensayos clínicos que puedan demostrar los posibles efectos secundarios del timol y encontrar las dosis tóxicas del mismo. También se podrían elaborar estudios de experimentación en una muestra más grande para proyectar especificaciones farmacológicas para el uso en la población humana.



## BIBLIOGRAFÍA

- Baos Vicente V. Los efectos adversos más frecuentes de los 20 principios activos más consumidos en el SNS durante 2000. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2001; 25 (6):161-168.
- Amner Muñoz Acevedo et al. Composición y capacidad antioxidante de especies aromáticas y medicinales con alto contenido de timol y carvacrol. Scientia et Technica 2007; 13 (33): 125-128.
- Salvador Cañigüeral Folcara, Bernat Vanaclocha Vanaclocha. Usos Terapéuticos del Tomillo. Revista de Fitoterapia 2000; I: 5-13.
- Direkvand-Moghadam, Khosravi A. Evaluating Shirazi (*Thymus vulgaris*) on menstrual pain using verbal multidimensional scoring system (VMS). African Journal of Pharmacy and Pharmacology 2012; 6(39): 2761-2766.
- Salmalian H, Saghebi R, Moghadamnia AA, et al. Comparative Effect of *Thymus Vulgaris* and ibuprofen on primary dysmenorrhea: A Triple-Blind Clinical Study. Caspian J Intern Med 2014; 5 (2): 82-88.
- M. H. Boskabady , M. R. Aslani , S. Kiani. Relaxant effect of *Thymus vulgaris* on guinea-pig tracheal chains and its possible mechanism(s). Phytotherapy Research 2006; 20 (1): 28-33.
- A.M. Cerveza, J. Lukánov, P. Sagorchev. Thymol effect on spontaneous contractile activity of smooth muscles. Phytomedicine 2007; 14(1):65-69.
- D. Peixoto-Neves , KS Silva Alves , et al. Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta. Fundamental & Clinical Pharmacology 2010; 24 (3): 341-350.

## CORRESPONDENCIA

ROCÍO HUARCAYA GUTIERREZ

Interna de Obstetricia, Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé.

**Correo:** 11010462@unmsm.edu.pe

**Recibido:** 31 / 01 / 16