

SEN (CASSIA ANGUSTIFOLIA) Y ESTREÑIMIENTO

Miguel A. Morales Segura

1) Introducción

El estreñimiento también llamado constipación, es un término relativo, ya que los patrones normales de evacuación intestinal pueden variar ampliamente de una persona a otra y es probable que no se presente evacuación todos los días. La frecuencia normal de evacuaciones de materia fecal en un adulto va desde 3 veces por semana hasta 3 veces por día. La ausencia de evacuaciones intestinales después de más de 3 días puede considerarse estreñimiento, especialmente cuando está asociado a dolor durante el paso de las heces, incapacidad para evacuarlas después de esforzarse o pujar durante más de 10 minutos

¿A quienes afecta?

El estreñimiento, puede presentarse a cualquier edad, desde el nacimiento hasta la vejez, es más frecuente en mujeres que en hombres, y en adultos que en niños. Se calcula que de cada 5 personas, al menos 1 sufre de estreñimiento. La constipación infantil abarca un 3% de las visitas a los pediatras generales y alrededor de 30% de las visitas a gastroenterólogos pediátricos. Estudios realizados en Estados Unidos, Gran Bretaña y Sud América sugieren que la constipación afecta a más del 37% de los niños en edad preescolar hasta la edad de escuela elemental.

En todo el mundo más mujeres que hombres tienen constipación crónica. Además, el estreñimiento afecta del 11 al 38 % de las embarazadas.

PREVALENCIA DE CONSTIPACIÓN EN 7 PAISES SOBRE MUESTRAS DE 2000 PERSONAS EN CADA PAÍS. US: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, UK: REINO UNIDO, FR: FRANCIA, GE: ALEMANIA, IT: ITALIA, BR: BRASIL Y SK: KOREA DEL SUR

CONSTIPACION	US	UK	FR	GE	IT	BR	SK
EN MUJERES (%)	21	11	19	7	11	24	23
EN HOMBRES (%)	14	4	9	3	5	9	11
EDAD < 30 AÑOS	14	6	12	2	6	14	18
EDAD > 60 AÑOS	20	9	22	9	11	19	14
TOTAL	18	8	14	8	8	17	17

En todos los países a excepción es Corea del Sur los mayores de 60 años tienen mayor constipación que los menores de 30 años.

2) Presentación del fitomedicamento

a) Su(s) principio(s) activo(s)

Hojas y frutos de *Senna alexandrina* o *Cassia angustifolia* (Sen), de probado efecto laxante. Los productos que contienen Sen son los laxantes más ampliamente utilizados en el mundo. Mermelada, jarabe, comprimidos, té o fibra en polvo.

b) Indicaciones

Estreñimiento ocasional, estreñimiento crónico, desimpactación, preparación intestinal para exámenes.

c) Química

Antraquinonas (heterósido hidroxiantracénico) principalmente diantrónicos:

Senósidos A y B, más activos (Figura 1),

Senósidos C y D.

Otros:

Rheina-8-monoglucósido.

Rheina antrona

Aloe-emodina

Emodina

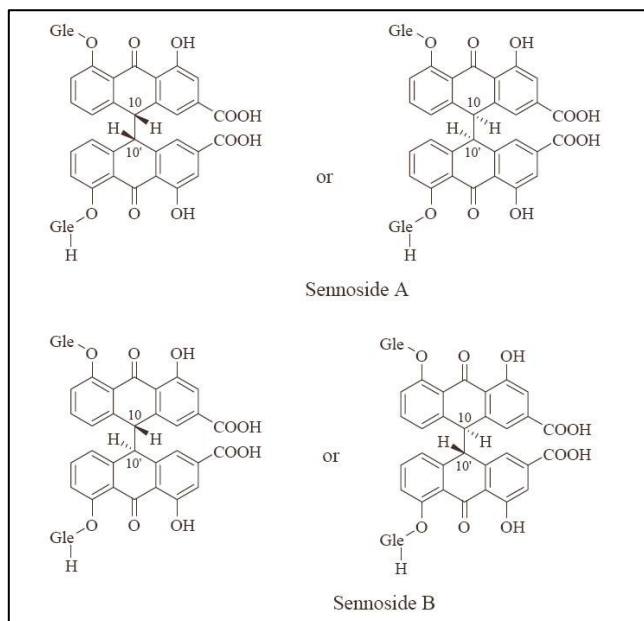


Figura 1: Senósidos principales, componentes bioactivos de *Cassia angustifolia*

d) Aspectos Farmacocinéticos

Es una prodroga y sus componentes senósidos A y B son transformados por enzimas bacterianas (**Tabla 1**) en metabolitos responsables de la acción laxante

(rhein anthrona) solamente cuando los senósidos llegan al intestino grueso. Se ha demostrado en varios estudios que este metabolito, responsable de la acción laxante se absorbe pobremente o escasamente a nivel intestinal.

En este sentido, la rhein anthrona (Figura 2), ejerce un efecto farmacológico sin el requisito de penetrar en la circulación sanguínea, lo que en definitiva ocurre en una muy baja proporción en relación a la cantidad de senósidos que son administrados en el extracto de sen.

Los estudios se han centrado esencialmente en la cantidad que se absorbe (menos del 8%) y en el metabolismo que ocurre tras la absorción, así, se ha observado que inicialmente la rhein anthrona entra en la recirculación enterohepática, donde experimentará metabolismo oxidativo. Los metabolitos son excretados a través de la bilis y el riñón. En la orina se encuentran rhein, sennidin, rhein monosulfato y rhein monoglucuronido (3-6%). En las heces se encuentran sennidin rhein y rhein mono-anthrona (2-6%) (Ver Figura 3).

Tabla 1

BACTERIAS INTESTINALES QUE METABOLIZAN LOS SENÓSIDOS	
•	Clostridium sphenoides
•	Clostridium perfringens
•	Lactobacillus xylosus
•	Peptostreptococcus intermedius
•	Eubacterium limosum
•	Bifidobacterium adolescentis
•	Proteus mirabilis
•	Clostridium butyricum

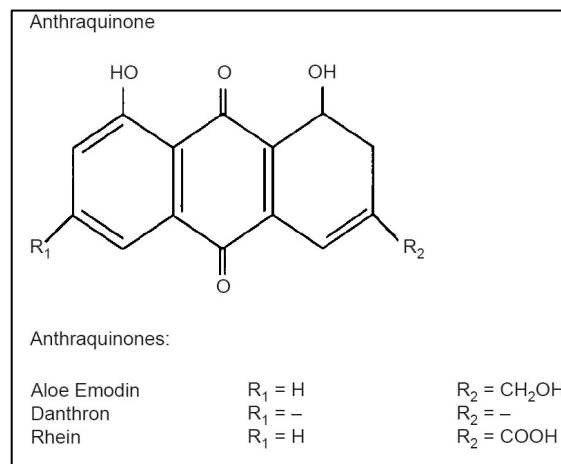


Figura 2.- Metabolitos obtenidos de los senósidos

d) Farmacología (Mecanismos de acción)

Induce una secreción neta de fluidos, pues causa una influencia específica sobre la apertura de canales de cloruro ubicados en células epiteliales del colon. Además de su efecto secretagogo, los derivados antraquinónicos ejercen una acción sobre la motilidad intestinal, inhibiendo las contracciones estacionarias y estimulando las contracciones peristálticas. De este modo, aceleran el tránsito por el colon. Los compuestos derivados antraquinónicos no producen cambios en la mucosa y tampoco dañan la mucosa intestinal.

El tiempo de acción de los productos sobre la base de sen es usualmente entre 8 -10 h. Por esta razón suelen ser administrado en la noche, para que actúe en la mañana.

Actúa aumentando el peristaltismo intestinal y la hidratación de las heces. Restaura y mantiene efectiva y naturalmente la regularidad del tránsito intestinal aliviando el estreñimiento de manera suave, rápida y predecible, sin causar acostumbamiento. A diferencia de los laxantes con principios activos químicos como la fenolftaleína y principios activos naturales como el aloe y la cáscara sagrada, Cassia angustifolia es completamente seguro*. * Fuente: FDA 2003

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Modifica la permeabilidad de las paredes celulares del colon.
- Incremento de la secreción neta de fluidos, actuando sobre canales de cloruro
- Altera la permeabilidad de las paredes celulares del colon porque incrementa el AMP ciclico que regula la secreción activa de iones.
- Estimula y promueve la acumulación de agua y electrolitos en la luz del colon.
- Modifica la motilidad intestinal, estimulando las contracciones peristálticas y produciendo el efecto laxante.
- Estimula las terminaciones nerviosas de la pared intestinal.
- Estimula directamente el músculo liso del colon.

- Es un laxante natural que contiene hojas y frutos del sen, que son los componentes fundamentales de los laxantes mas ampliamente utilizados en el mundo.
- Sus componentes tienen una muy baja absorción, lo que hace muy poco probables acciones sistémicas que conduzcan a la aparición de efectos adversos.
- Su efecto se logra tras un periodo de latencia de 6 a 10 horas, lo que permite una mejor utilización del producto.

- Su presentación en diversas formas farmacéuticas permiten una mayor adaptación del paciente al tratamiento y/o la reducción de la dosificación
- Se puede utilizar en pacientes de todos los rangos etéreos, avalado por organismos internacionales.
- No produce efectos abortivos, teratogénicos, ni tóxicos, siendo habitualmente utilizado durante el embarazo y la lactancia.

a) **Bibliografía**

1. Tramonte SM, Brand MB, Mulrow CD, Amato MG, O'Keefe ME, Ramirez G. (1997). The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. *J Gen Intern Med.* Jan;12(1):15-24.
2. de Witte P. Metabolism and pharmacokinetics of anthranoids. *Pharmacology.* 1993 Oct;47 Suppl 1:86-97.
3. Lemli J (1988) Metabolism of sennosides—an overview. *Pharmacology* 36 (Suppl 1):126–128
4. Mengs U, Mitchell J, McPherson S, Gregson R, Tigner J (2004) A 13 week oral toxicity study of senna in the rat with an 8-week recovery period. *Arch Toxicol* 78:269–275
5. Hietala P, Marvola M, Parviainen T, Lainonen H. (1987) Laxative potency and acute toxicity of some anthraquinone derivatives, senna extracts and fractions of senna extracts. *Pharmacol Toxicol.* 61(2):153-6.
6. Fioramonti J, Staumont G, Garcia-Villar R, Bueno L (1988) Effect of sennosides on colon motility in dogs. *Pharmacology* 36(Suppl 1):23–30
7. Geboes K, Spiessens C, Nijs G, de Witte P. (1993) Anthranoids and the mucosal immune system of the colon. *Pharmacology.* Oct;47 Suppl 1:49-57.
8. Leng-Peschlow E (1993) Sennoside-induced secretion and its relevance for the laxative effect. *Pharmacology* 47(Suppl 1):14–21
9. Mengs U (1986) Reproductive toxicological investigations with sennosides. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 36:1355–1358
10. Hallmann F. (2000) Toxicity of commonly used laxatives. *Med Sci Monit.* 6(3):618-28.

11. Mengs U (1988) Toxic effects of sennosides in laboratory animals and in vitro. *Pharmacology* 36(Suppl 1):180–187
12. Mitchell JM, Mengs U, McPherson S, Zijlstra J, Dettmar P, Gregson R, Tigner JC. An oral carcinogenicity and toxicity study of senna (Tinnevelly senna fruits) in the rat. *Arch Toxicol.* 2006 Jan;80(1):34-44.
13. Rudolph RL, Mengs U (1988) Electron microscopical studies on rat intestine after long-term treatment with sennosides. *Pharmacology* 36(Suppl 1):188–193.
14. Kiernan JA, Heinicke EA (1989) Sennosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse. *Neuroscience* 30:837–842 *Neuroscience* 30, Issue 3, 837-842.
15. Yang K, Fan K, Mengs U, Lipkin M. Effects of sennosides and nonanthranoid laxatives on cytochemistry of epithelial cells in rat colon. *Pharmacology.* 1993 Oct;47 Suppl 1:196-204.
16. Mengs U, Rudolph RL (1993) Light and electron-microscopic changes in the colon of the guinea pig after treatment with anthranoid and non-anthranoid laxatives. *Pharmacology* 47(Suppl 1):172–177
17. Smith B (1968) Effect of irritant purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse. *Gut* 9:139–143
18. Wald A. Is chronic use of stimulant laxatives harmful to the colon? *J Clin Gastroenterol.* 2003 May-Jun; 36(5):386-9.
19. van Gorkom BA, Karrenbeld A, Limburg AJ, Kleibeuker JH. The effect of sennosides on colonic mucosal histology and bowel preparation. *Z Gastroenterol.* 1998 Jan;36(1):13-8.
20. Radaelli F, Meucci G, Imperiali G, Spinzi G, Strocchi E, Terruzzi V, Minoli G, (2005) High-Dose Senna Compared with Conventional PEG-ES Lavage as Bowel Preparation for Elective Colonoscopy: A Prospective, Randomized, Investigator-Blinded Trial. *American Journal of Gastroenterology*; 100(12): 2674-2680,
21. van Gorkom BA, Karrenbeld A, van Der Sluis T, Koudstaal J, de Vries EG, Kleibeuker JH. Influence of a highly purified senna extract on colonic epithelium. *Digestion.* 2000;61(2):113-20.

22. Mascolo N, Mereto E, Borrelli F, Orsi P, Sini D, Izzo AA, Massa B, Boggio M, Capasso F. Does senna extract promote growth of aberrant crypt foci and malignant tumors in rat colon? *Dig Dis Sci.* 1999 Nov;44(11):2226-30.
23. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Di Carlo G, Izzo AA, Mascolo N, Capasso F. Senna and the formation of aberrant crypt foci and tumors in rats treated with azoxymethane. *Phytomedicine.* 2005 Jun;12(6-7):501-5.
24. Kune GA (1993) Laxative use not a risk for colorectal cancer: data from the melbourne colorectal cancer study. *Z Gastroenterol* 31:140–143
25. Nusko G, Schneider B, Wittekind Ch, Hahn EG (2000) Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study. *Gut* 46: 651-655.
26. Geboes K, Nijs G, Mengs U, Geboes KPJ, Van Damme A, de Witte (1993) Effects of contact laxatives on intestinal and colonic epithelial cell proliferation. *Pharmacology* 47(Suppl 1):187–195
27. Al Dakan AA., al-Tuffail M. y Hannan MA. (1995) Cassia senna inhibits mutagenic activities of benzo[a]-pyrene, aflatoxin B1 shamma and methyl methanesulfonate *pharmacol Toxicol* 77(4): 288-292.
28. Brusick D, Mengs U. (1997) Assessment of the genotoxic risk from laxative senna products *Environ Mol Mutagen.*;29(1):1-9.
29. Mengs U, Grimminger W, Krumbiegel G, Schuler D, Silber W, Völkner W (1999) No clastogenic activity of a senna extract in the mouse micronucleus assay. *Mutat Res* 444:421–426
30. Leng-Peschlow, E. Senna and its rational use. *Pharmacology* 44 (supp.1):1-52.
31. ESCOPS Monographs, On the medical uses of plant drugs. 1997.
32. Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs, 1^a Ed 2000, p. 347. American Botanical Council.
33. WHO Monographs on Selected Medical Plants, 2002, p. 247 y 255.
34. Senna in the Puerperium; *Pharmacology* 1992;44 Suppl 1:23-25.
35. Baldwin WF: Clinical study of senna administration to nursing mothers: assessment of effects on infant bowel habits. *Can Med Assoc J* 1963; 89:566-568.

36. Shelton MG: Standardized senna in the management of constipation in the puerperium. A clinical trial. *S Afr Med J* 1980: 78-80.
37. J.Gattuso y M. Kamm: Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhea. *Drugs safety* 10(1): 47-65, 1994.
38. Bossi, S. et al. 1986. [Clinical study of a new preparation from plantago seeds and senna pods] [In Italian]. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 57(5-6):179-186.
39. Brouwers, J.R., W.P. van Ouwkerk, S.M. de Boer, L. Thoman. 1980. A controlled trial of senna preparations and other laxatives used for bowel cleansing prior to radiological examination. *Pharmacology* 20(suppl 1):58-64.
40. ESCOP. 1997. "Sennae folium," "Sennae fructus acutifoliae," and "Sennae fructus angustifoliae." *Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs*. Exeter, U.K.: European Scientific Cooperative on Phytotherapy.
41. Heldwein, W. et al. 1987. Evaluation of the usefulness of dimethicone and/or senna extract in improving the visualization of abdominal organs. *JCU J Clin Ultrasound* 15(7):455-458.
42. Kinnunen, O., I. Winblad, P. Koistinen, J. Salokannel. 1993. Safety and efficacy of a bulk laxative containing senna versus lactulose in the treatment of chronic constipation in geriatric patients. *Pharmacology* 47(suppl 1):253-255.
43. MacLennan, W.J. and A.F. Pooler. 1974-1975. A comparison of sodium picosulphate ("Laxoberal") with standardized senna ("Senokot") in geriatric patients. *Curr Med Res Opin* 2(10):641-647.
44. Passmore, A.P., K.W. Davies, C. Stoker, M.E. Scott. 1993. Chronic constipation in long stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination. *BMJ* 307(6907):769-771.
45. Passmore, A.P., K.W. Davies, P.G. Flanagan, C. Stoker, M.G. Scott. 1993. A comparison of Agiolax and lactulose in elderly patients with chronic constipation. *Pharmacology* 47(suppl 1):249-252.
46. Perkin, J.M. 1977. Constipation in childhood: a controlled comparison between lactulose and standardized senna. *Curr Med Res Opin* 4(8):540-543.
47. Shelton, M.G. 1980. Standardized senna in the management of constipation in the puerperium: a clinical trial. *S Afr Med J* 57(3):78-80.

48. Slanger, A. 1979. Comparative study of a standardized senna liquid and castor oil in preparing patients for radiographic examination of the colon. *Dis Colon Rectum* 22(5):356–359.
49. Ziegenhagen, D.J., E. Zehnter, W. Tacke, T. Gheorghiu, W. Kruis. 1992. Senna vs. bisacodyl in addition to Golytely lavage for colonoscopy preparation—a prospective randomized trial. *Z Gastroenterol* 30(1):17–19.
50. Ziegenhagen, D.J., E. Zehnter, W. Tacke, W. Kruis. 1991. Addition of senna improves colonoscopy preparation with lavage: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 37(5):547–549.
51. C. Martínez-Costa, M.J. Palao Ortuño, B. Alfaro Ponce, F. Núñez Gómez, L. Martínez-Rodríguez, I. Ferré Franch y J. Brines Solanes Estreñimiento funcional: estudio prospectivo y respuesta al tratamiento *An Pediatr (Barcelona)* 2005;63(5):418-25.
52. Evaluation and Treatment of Constipation in Children: Summary of Updated Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Clinical Practice Guideline, *J. of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 43(3):405-407, Septiembre 2006.
53. M. A. Morales, J. Díaz, C. Barrientos, L. Bachiller, H. Figueroa. El uso del sen durante el embarazo y la lactancia. *Revista de Fitoterapia (España)* 2004; 4 (1): 41-51.