

SUMARIO

Editorial	3
La sumidad florida del espino blanco en terapéutica cardiovascular Ernesto Dalli Peydró	5
Interés terapéutico de los fitoestrógenos en ginecología: una revisión de las evidencias Estanislao Beltrán Montalbán	23
El uso del sen durante el embarazo y la lactancia Miguel A. Morales Jorge Díaz Claudia Barrientos Luis I. Bachiller Héctor Figueroa	41
Legislación en Iberoamérica sobre fitofármacos y productos naturales medicinales Mildred García-González Salvador Cañigueral Mahabir Gubta	53
Comunicaciones breves	65
Ministerio de Sanidad y Consumo: lista de plantas tóxicas	69
Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos tradicionales a base de plantas	79
Hemeroteca Ester Risco Rodríguez	87
Biblioteca	95
Reseña de congresos	97
Congresos, reuniones, actividades	99
Sociedad Española de Fitoterapia	103
Instrucciones para los autores	105
Librería de Fitoterapia	109



FIGURA 1. *Cassia angustifolia*. Foto Steven Foster.

El uso del sen durante el embarazo y la lactancia

Miguel A. Morales
 Jorge Díaz
 Claudia Barrientos
 Luis I. Bachiller
 Héctor Figueroa

Abstract

Given the importance that constipation has during pregnancy, puerperium and lactation, it is important to evaluate the use of senna products under these circumstances. This article presents a compilation of the information available concerning the effects of this medication during these physiological conditions.

On one hand, experimental toxicological studies have shown that senna derivatives do not produce abortion, fetus malformation or other types of toxic effects in rats or rabbits. On the other hand, in pregnant women relevant adverse effects have not been observed, even in patients whose pregnancy has been considered to be of high risk. In all of them, the perinatal and postnatal development periods have been reported as normal.

According to the analyzed antecedents, the standardized preparations of leaf and/or fruit of senna (extracts, purified senosides) can be used under medical supervision, after the first trimester of pregnancy as well as during puerperium. In the correct doses, the administration of senna derivatives are effective and safe for the mother and the fetus. On the other hand, none injurious effects for the suckling baby have been reported when the mother uses senna products during puerperium.

Key words

Constipation, pregnancy, puerperium, lactation, senna, *Cassia angustifolia*, *Cassia senna*, senosides, rhein-anthrone, colon, laxative.

Resumen

Dada la importancia que tiene el estreñimiento en el embarazo, el puerperio y la lactancia, resulta importante la evaluación del uso del sen en estas condiciones. En este artículo se presenta una recopilación de la información disponible en relación con los efectos de esta medicación en dichos estados fisiológicos.

Por una parte, se ha observado en trabajos toxicológicos experimentales que el sen, incluso en dosis elevadas, no produce efectos abortivos, teratogénicos ni tóxicos para los fetos de ratas o conejos. Por otra parte, en mujeres embarazadas no se han observado efectos adversos relevantes, incluso en pacientes de alto riesgo. El desarrollo perinatal y postnatal han sido normales.

De acuerdo a los antecedentes analizados, los preparados estandarizados de hoja y/o fruto de sen (extractos, senósidos purificados) pueden ser utilizados, bajo supervisión médica, tanto después del primer trimestre de embarazo como durante el puerperio. En las dosis correctas, es eficaz y seguro para la madre y el feto y se desconocen efectos nocivos para el lactante cuando la madre lo usa en la etapa de puerperio.

Palabras clave

Estreñimiento, embarazo, puerperio, lactancia, sen, *Cassia angustifolia*, *Cassia senna*, senósidos, reína-antrona, colon, laxante.



Introducción

Se denomina estreñimiento o constipación a una alteración funcional del tránsito intestinal, que se localiza preferentemente en el intestino grueso, debido a una deficiencia en la intensidad de los movimientos peristálticos, que provoca un retardo en la evacuación de las heces. Normalmente la evacuación de un alimento se realiza en alrededor de 30 a 40 horas a partir de su ingreso. Cuando se supera ese período de tiempo, se habla de retardo evacuatorio o deposición infrecuente.

Los parámetros mensurables son el volumen y la consistencia de las heces, el peso de las heces humectadas y el tiempo del tránsito intestinal. El estreñimiento se caracteriza por una prolongación del tiempo de tránsito en el colon, acompañado de un aumento en la absorción de fluidos. El endurecimiento de las heces hace difícil su expulsión y se manifiesta una sensación de evacuación incompleta.

Las causas del estreñimiento pueden ser muy variadas, como se observa en la TABLA 1.

En las mujeres embarazadas la dificultad para evacuar el intestino diariamente es un problema común. Entre los factores que pueden contribuir a la constipación durante el embarazo se encuentran los efectos fisiológicos de la progesterona sobre la motilidad intestinal, la posible compresión del colon sigmoideo por el útero grávido, el aumento en la absorción de agua por el colon, la falta de ejercicio, la ingestión de suplementos de hierro y el bajo consumo de fibras naturales en la dieta. Para tratar y prevenir esta molestia se aconseja ingerir abundante cantidad de agua diariamente (2 a 3 litros), realizar ejercicio (caminar 20 minutos al día) y aumentar la ingesta de fibra. La constipación suele aparecer en el puerperio inmediato, ayudado por el miedo al dolor, en caso de haberse realizado una episiotomía, o por efecto de la anestesia en caso de cesárea.

Durante el embarazo es muy importante el tratamiento del estreñimiento, con el objeto de evitar complicaciones tales como hemorroides y fisuras anales. El gran interrogante que surge es si la administración del producto laxante producirá algún efecto sobre el feto. Durante el postparto es también un fenómeno habitual y la posible transferencia del efecto laxante a través de la

leche materna, es una cuestión a la que se enfrentan los profesionales de la salud.

Alternativas terapéuticas

Laxantes de volumen o formadores de masa

Si las indicaciones dietéticas y el ejercicio indicados anteriormente (aumento de la cantidad de agua, aumento de la ingesta de fibras) fallan, los laxantes naturales que contienen fibras son los

Clasificación

- Ocasional
- Crónico

Causas

- Dietas pobres en fibra y/o en líquidos
- Hábitos defectuosos:
 - Irregularidad en las comidas
 - Ignorar el estímulo de la defecación
 - Postura de defecación inapropiada
 - Falta de ejercicio
- Cambios en las costumbres y en la forma de vida:
 - Viajes
 - Adopción de hábitos sedentarios
 - Inmovilidad
- Etapas de la vida:
 - Embarazo, puerperio
 - Vejez
- Medicamentos:
 - Abuso de laxantes
 - Opiáceos (codeína)
 - Diuréticos
 - Anticolinérgicos
 - Antiácidos
 - Antiepilépticos
- Desórdenes patológicos:
 - Intestino irritable, espasmo y atonía intestinal
 - Enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple, etc.)
 - Enfermedades metabólicas y endocrinas (diabetes, etc.)
 - Cáncer, diverticulosis, obstrucción intestinal, etc.

TABLA 1. Causas de estreñimiento.



indicados en primera instancia, ya que simplemente aumentan la cantidad de agua en las heces aumentando su volumen y haciéndolas más blandas. Entre estos laxantes de volumen se encuentran las siguientes drogas vegetales: semilla de ispágula (*Plantago ovata*), semilla de zaragatona (*Plantago psyllium*), semilla de lino (*Linum ussitatissimum*).

Laxantes estimulantes

Otro grupo importante de laxantes son los estimulantes. Estos promueven la acumulación de agua y electrolitos en la luz del colon y estimulan la motilidad intestinal. En este grupo se encuentran los derivados del difenilmetano (fenoltaleína, que ha sido retirado de muchos mercados por sus riesgos de inducir cáncer, bisacodilo y picosulfato) y los antracénosidos (áloe, hoja y fruto de sen, cáscara sagrada). También incrementan la permeabilidad de la mucosa, posiblemente al producir fugas en las uniones estrechas intercelulares.

Mecanismo de acción del sen

Las preparaciones de hoja o fruto de sen son los laxantes más ampliamente utilizados en el mundo. Estas drogas se obtienen de dos especies vegetales: *Cassia angustifolia* Vahl. (sen de la India o de Tinnevely) y *C. senna* L. (sen de Alejandría).

Los principios activos están constituidos por antracénosidos, heterósidos de aglicón hidroxiantracénico más o menos oxidado, entre los que destacan los senósidos. Los senósidos A y B son glucósidos de la direinantrona, mientras que los senósidos C y D son glucósidos de la reina-áloe-omodina-diantrona.

Los antracénosidos se consideran pro-fármacos, ya que no se absorben en el intestino delgado y son hidrolizados y divididos por las bacterias intestinales en el colon, dando lugar a la reinantrona, que se considera el principal metabolito activo.

El efecto se produce tras un periodo de latencia de unas 8-10 h. Este tiempo es necesario para que los antracénosidos, tras administración oral, alcancen el colon y sean modificados por las bacterias intestinales. Por esta razón suelen ser administrados en la noche, para que actúen en la mañana.

La acción laxante se debe a un incremento de la secreción neta de fluidos, a través de una influencia específica sobre la apertura de canales de cloruro, y a una modificación de la motilidad intestinal, con inhibición de las contracciones estacionarias y estimulación de las contracciones peristálticas. De este modo, se produce una aceleración del tránsito colónico.

Por la importancia que tiene el estreñimiento en el embarazo y en el puerperio resulta importante la evaluación del uso de este laxante natural en ambas condiciones. A continuación se presenta una recopilación de información que intenta exhibir los antecedentes de los que se dispone en relación con los efectos y acciones de esta medicación en ambos estados fisiológicos.

El sen durante el embarazo

El estreñimiento es un problema común durante el embarazo. La prolongación del tránsito gastrointestinal ocurre principalmente en el segundo y tercer trimestre y se atribuye a la disminución del tono de la musculatura intestinal debido a la influencia hormonal (progesterona). Otros posibles factores son la disminución del ejercicio, cambios dietéticos y la presión del útero sobre el intestino.

Como se mencionó anteriormente la constipación durante el embarazo es un fenómeno frecuente que puede estar relacionado con otras situaciones patológicas como hemorroides, fisuras anales y hernias. El gran interrogante que surge siempre es si la administración del producto laxante producirá algún efecto sobre el feto.

Existen diferentes opiniones sobre el uso de laxantes con antracénosidos durante el embarazo, debido al riesgo que pudieran tener para el feto. Sin embargo, es importante considerar que no se puede generalizar entre productos que contengan antracénosidos, ya que existen diferencias fundamentales. Por ejemplo, en el caso del áloe o acibar (*Aloe ferox*, *A. barbadensis*), se sospecha que estimula las contracciones uterinas y por esto se considera que tiene una dudosa seguridad.

El sen y, especialmente, sus principios activos los senósidos, han sido señalados, en cambio, como seguros para uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo y se ha visto que en esta



Sen

Parte utilizada

Hoja de sen (*Sennae folium*), fruto de sen de Alejandría o de Jartum (*Sennae fructus acutifoliae*) y fruto de Sen de la India o de Tinnevely (*Sennae fructus angustifoliae*).

Acción farmacológica

Laxante, debida a los heterósidos hidroxiantracénicos, que se manifiesta tras 6-12 horas de la administración oral. Dichos heterósidos, llegan sin ser absorbidos al intestino grueso, donde son hidrolizados y transformados en los correspondientes metabolitos activos por acción de los enzimas de la flora intestinal. Provocan un aumento del peristaltismo intestinal y de la secreción de agua y electrolitos hacia la luz intestinal, con el consiguiente efecto laxante.

Indicaciones

La hoja y los frutos de sen, sus extractos y los senósidos A y B purificados se emplean en el tratamiento de corta duración del estreñimiento ocasional.

Los senósidos A y B se utilizan, además, para provocar el vaciado intestinal cuando ello sea necesario en preoperatorios o para exploraciones radiológicas o proctológicas.

Contraindicaciones/ Interacciones

Los laxantes hidroxiantracénicos están contraindicados en caso de obstrucción y estenosis intestinal, atonía, enfermedades inflamatorias del colon, apendicitis, dolores abdominales de origen desconocido y estados de deshidratación severa con pérdida de agua y electrolitos.

Efectos secundarios

Ocasionalmente espasmos y dolores abdominales, especialmente en pacientes con colon irritable. Puede producirse un cambio en la coloración de la orina, sin significación clínica, a amarillo-pardusco o rojizo (según el pH), debido a los derivados hidroxiantracénicos eliminados por la orina. Pseudomelanosis coli (pigmentación de la mucosa intestinal), especialmente en caso de administración crónica; suele desaparecer al cabo de unos meses de cesar el tratamiento.

Precauciones

Durante el primer trimestre del embarazo y la lactancia y en niños, recomendamos usar sólo por prescripción facultativa. En caso de sobredosificación, suele dar cólicos y diarrea aguda, con pérdida de agua y electrolitos (especialmente potasio), que es conveniente reponer.

Los laxantes estimulantes no están indicados para el tratamiento del estreñimiento habitual, por lo que no deben emplearse durante un periodo superior a una semana sin supervisión médica.

En caso de uso crónico o de abuso, puede dar lugar a hipokalemia, por lo que puede interactuar con los heterósidos cardiotónicos (potenciando su acción) y con los fármacos antiarrítmicos o con los que induzcan la reversión al ritmo sinusal. El desequilibrio electrolítico puede verse agravado por el uso concomitante con otros fármacos que inducen hipokalemia, como son diuréticos tiazídicos, adrenocorticosteroides y raíz de regaliz.

Dosificación

Debe administrarse la dosis mínima necesaria para producir una defecación confortable con heces blandas. Dado que puede ser necesario ajustar la dosis individualmente, es recomendable emplear formas farmacéuticas que permitan disminuir la dosificación en caso necesario. La administración es exclusivamente por vía oral y el efecto laxante se produce unas 6-12 horas después. Por ello, la administración suele realizarse por la noche, para obtener el efecto laxante por la mañana.

ESCOP recomienda utilizar una dosis diaria de preparados equivalente a 15-30 mg de derivados hidroxi-antracénicos (calculados como senósido B), preferiblemente por la noche.

También se utilizan los senósidos A y B purificados a dosis de 24 mg (12-72 mg).

TABLA 2. Principales datos clínicos del sen en la monografía del Vademécum de Fitoterapia ⁽³⁹⁾.



etapa, los beneficios superan en gran medida a los riesgos ⁽¹⁾.

En trabajos toxicológicos experimentales sobre la reproducción, se ha observado que el sen, incluso en dosis elevadas, no produce efectos abortivos, teratogénicos o tóxicos para los fetos de ratas o conejos. Por otra parte, en mujeres embarazadas no se han observado efectos adversos relevantes, incluso en pacientes de alto riesgo. El desarrollo perinatal y postnatal han sido normales. Los principales trabajos preclínicos y clínicos que sustentan estos aspectos se resumen en la TABLA 3.

En la práctica clínica los laxantes basados en preparados de hoja o fruto de sen han sido empleados frecuentemente durante el embarazo. Diez estudios que incluyen a un total de 937 embarazadas tratadas durante periodos que van de 2 semanas hasta 9 meses con preparados de hoja o fruto de sen debidamente estandarizados ^(5-7, 11-13), una combinación de sen con semillas de ispágula ^(8, 10) y una combinación de antraquinonas con metilcelulosa ⁽¹⁴⁾, mostraron un buen efecto laxante y pocos efectos adversos. Mujeres con embarazos de alto riesgo fueron incluidas entre las pacientes ^(9, 14).

En el estudio de Kaltstein ⁽⁹⁾ quedó expresamente establecido que la combinación sen con semillas de ispágula, no tienen un efecto estimulante sobre las contracciones uterinas, aún en embarazos de alto riesgo con tendencia a la pérdida o con sangramiento durante el último período del embarazo. También ha sido recomendado el uso profiláctico

de dosis mínimas de sen durante el embarazo con el objeto de evitar hernias ⁽¹⁵⁾.

Los estudios clínicos realizados con sen, algunos de los cuales se mencionan en la TABLA 3, indican que el tratamiento con sen no tiene como consecuencia un aumento en el riesgo del embarazo o de riesgo fetal.

En una intensa revisión de la literatura del sen, Leng-Peschlow, en 1992, indicó no haber encontrado reportes de efectos adversos durante el embarazo ⁽¹⁶⁾. Cabe señalar que con respecto a otros laxantes, existe mucha menos información disponible que la que existe para sen. En el caso del aloe se creyó en un principio que tenía propiedades abortivas, pero luego eso ha sido descartado.

En cuanto a la dantrona, una antraquinona laxante, se ha demostrado que pasa al líquido amniótico y a la orina del feto poco antes del parto, sin causar alguna anomalía detectable en el recién nacido. En particular, no produce diarrea ⁽¹⁷⁾. A diferencia de los senósidos, la dantrona es una antraquinona no heterosídica, la cual es fácilmente absorbida y por esto pasa al torrente sanguíneo en cantidades considerables.

Por el contrario, los antracenosidos, tales como los senósidos, prácticamente no se absorben y sus metabolitos liberados en el intestino son absorbidos en mucho menor cantidad comparado con la dantrona oral. Por ello es muy poco probable que los senósidos produzcan algún efecto sistémico.

Especies	Efectos del sen
Ratas y conejas embarazadas	Estudios toxicológicos reproductivos: No abortivos, teratogénicos o fetotóxicos ⁽²⁾
Ratas	Estudio sobre segmentos de útero pretratados con senósidos: No hay estimulación (en altas dosis suave inhibición) de las contracciones ⁽³⁾
Ovejas preñadas	Estudios electromiográficos sobre úteros <i>in vivo</i> : No tiene efecto o una leve inhibición sobre la motilidad uterina por senósidos en dosis laxante ⁽⁴⁾
Mujeres embarazadas	Buen efecto laxante, sin efectos adversos relevantes al embarazo, aun en pacientes de alto riesgo ⁽⁵⁻¹⁰⁾

TABLA 3. Sen durante el embarazo.



Los laxantes no antranoídes tales como el bisacodilo y el picosulfato de sodio tienen muy pocos estudios referidos a su uso durante el embarazo, lo que los hace poco aconsejables.

Consideraciones sobre el uso del sen en el embarazo en las monografías y regulaciones

ESCOMP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), en sus monografías del año 2003 indica que, tanto para la hoja como para el fruto de sen, no existen reportes de efectos tóxicos durante el embarazo o sobre el feto cuando estos fitomedicamentos se utilizan de acuerdo a las dosis recomendadas. Pero debido a que existen estudios de riesgo genotóxico con otros antracénicos como emodina o áloe-emodina, se sugiere evitar o administrar sólo bajo supervisión médica durante el primer trimestre de embarazo. ⁽¹⁸⁾

De igual manera la Comisión E del Ministerio de Sanidad Alemán, recomienda que los productos derivados de los frutos del sen se utilicen durante el primer trimestre del embarazo solo si el efecto terapéutico no puede ser obtenido con un cambio de dieta o a través de un uso de laxantes formadores de masa como la semilla de zaragatona. No pone restricciones para el segundo y tercer trimestre de embarazo. ⁽¹⁹⁾

La Organización Mundial de la Salud señala en las Monografías del año 2002 sobre la hoja y fruto de sen, que no tiene efectos teratogénicos y limita su uso en aquellos casos en los cuales, los cambios de dieta o laxantes basados en fibras no sean efectivos. ⁽²⁰⁾

La Food and Drug Administration (FDA) creó las siguientes categorías de medicamentos a utilizar durante el embarazo, con respecto a su potencial teratogénico o tóxico durante este período:

Categoría A: Estudios controlados en humanos no han demostrado efectos adversos ni teratogenicidad en el feto. Utilizar libremente.

Categoría B: no hay suficientes estudios en humanos pero:

B1: estudios bien controlados, en animales han demostrado que no hay efectos adversos en el feto.

B2: estudios en animales han encontrado efectos adversos (descenso en fertilidad) que no se han repetido en el feto humano.

Categoría C:

C1: Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto y no hay estudios adecuados en mujeres.

C2: No hay estudios disponibles ni en animales ni en humanos.

Utilizar si el beneficio potencial supera el riesgo.

Categoría D: Evidencia de riesgo para el feto humano pero los beneficios pueden superar los perjuicios. Utilizar en situaciones de grave riesgo materno.

Categoría X: Evidencia de riesgo para el feto humano pero los perjuicios nunca superan los beneficios. No utilizar nunca en gestantes ni en mujeres en situación de estarlo.

De acuerdo a esto la FDA clasificó el sen en la categoría B1, es decir, que los estudios en animales no muestran un riesgo fetal, pero no se dispone de estudios suficientes en mujeres.

El cociente riesgo-beneficio es cuestionable para el primer trimestre, pero en el segundo y tercer trimestre de embarazo, los beneficios son mucho mayores a los riesgos.

Australian Drug Evaluation Committee (ADEC)

Según el ADEC, se crean las siguientes categorías de fármacos de acuerdo a la teratogenicidad de ellos:

A. Fármaco que ha sido tomado por un gran número de embarazadas y mujeres en edad reproductiva sin haberse probado un aumento de la frecuencia de malformaciones congénitas o efectos adversos en el feto.

B1. Ídem, pero fármaco que han sido tomado sólo por un número limitado de embarazadas y mujeres en edad fértil. Estudios en animales no han demostrado aumento en malformaciones y efectos adversos en el feto.

B2. Ídem pero con estudios en animales inadecuados o ausentes

B3. Ídem pero con estudios en animales que han demostrado un aumento en la frecuencia de daño fetal cuya significancia en el hombre se considera incierta.

C. Fármacos por cuyos efectos farmacológicos se han producido o se ha sospechado que produzca daño en el feto o en el neonato y que ha

sido reversible. No se han descrito malformaciones congénitas.

D. Fármaco que ha causado, se sospecha que ha causado o puede esperarse que cause un aumento en la incidencia de malformaciones congénitas o daño fetal irreversible. Estos fármacos pueden tener también efectos farmacológicos adversos.

X. Fármaco que tiene un riesgo tan alto de causar daño permanente en el feto por lo que no debería ser usado durante el embarazo o cuando haya posibilidad del mismo.

Aplicando este criterio se clasificó el sen dentro de la categoría A: que ha sido tomado por un gran número de embarazadas y mujeres en edad reproductiva sin haberse probado un aumento de la frecuencia de malformaciones congénitas o efectos adversos en el feto (fuente: www.health.gov.au/tga/docs/html/mip/intro.htm).

El sen durante el puerperio

Como se mencionó anteriormente la constipación es un fenómeno común durante el postparto y los preparados estandarizados de hoja y fruto de sen han probado ser un laxante muy satisfactorio para la mujer durante el puerperio ⁽²⁶⁾. No obstante lo anterior, siempre se ha discutido y analizado si existe la posibilidad de transferencia del efecto laxante a través de la leche.

Hasta hace algunos años, se buscaba determinar si existía un posible traspaso de la madre al hijo de los componentes del sen y de sus propiedades laxantes, observando la evacuación del lactante. Sin embargo, resultaba relativamente complicado, dada la naturaleza líquida de las heces de los recién nacidos. Además, es sabido que la consistencia de las heces puede ser afectada por otros factores como la dieta de la madre y los alimentos suplementarios administrados al lactante.

Con el desarrollo de técnicas adecuadas para la detección de senósidos y sus compuestos derivados en el rango de nanogramos, pudo iniciarse en los últimos años un análisis más exacto de los metabolitos del laxante en la leche materna y establecer relación entre las dosis necesarias para producir un efecto laxante, la dosis utilizada por la madre y la consistencia de las heces del lactante. La aparición de metabolitos laxantes en la leche materna no necesariamente constituye



FIGURA 2. Hoja y fruto de sen. Foto: B. Vanaclocha.

un peligro para el lactante, puesto que dependerá en último término, de la cantidad de laxante transferida ⁽²¹⁾.

Observación de posibles efectos laxantes en los lactantes

En el pasado, las opiniones estuvieron divididas sobre el uso de laxantes en madres que amamantan. La publicación más frecuentemente citada como evidencia del traspaso del efecto laxante de laxantes hidroxiantracénicos a la leche materna es un artículo publicado en 1953. Su autor, Illingworth ⁽²²⁾ planteó lo siguiente: "mi impresión clínica es que algunos lactantes desarrollan diarrea y cólicos, para lo cual no existe una causa determinada, cuando reciben leche de madres que toman sen o cáscara, pero yo no soy capaz de probarlo".

Es muy probable que la falta de análisis crítico de esta suposición ha conducido a una actitud negativa hacia los laxantes hidroxiantracénicos en el período de lactancia.

Los laxantes con sen son ampliamente usados para el tratamiento de la constipación post parto ^(6, 7, 23, 24, 25).

Existen 5 estudios clínicos publicados en los cuales se incluye la observación de las heces de los lactantes después de la administración de sen a sus madres. Uno de estos estudios mostró una incidencia de 17% de diarrea en los lactantes ⁽¹²⁾; sin embargo, las madres mostraron una alta inci-



dencia de efectos adversos como diarreas y cólicos, lo cual indicaría una dosificación excesiva.

En los cuatro estudios que comprendieron un total de 340 mujeres en etapa de postparto no hubo evidencia que el sen dado a las madres tuviera algún efecto sobre la frecuencia de la consistencia de las heces de los lactantes⁽²⁶⁻²⁹⁾. Esta observación fue convincentemente reiterada en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado frente a placebo- realizado en 1980 en la Maternidad del Hospital Cape Town de Sudáfrica. En este estudio, se analizó a 126 pacientes tratadas con sen frente a 155 pacientes tratadas con placebo. Se pudo comprobar una diferencia en la frecuencia de diarrea entre los lactantes de color y aquellos provenientes de madres blancas, pero fue independiente del tratamiento con sen⁽²⁹⁾.

En la revista *Drug Safety*, Gattuso y Kamm, en 1994, señalaron que el sen estandarizado aparecía como el laxante estimulante de elección durante el embarazo y la lactancia⁽³⁰⁾.

Determinación de antraquinonas en la leche materna

La presencia de antraquinonas en la leche materna también ha sido estudiada. Las primeras investigaciones⁽²⁾ son ahora sólo de interés histórico, debido a que las técnicas carecían de especificidad y sensibilidad.

Fiebel y Walkowiak⁽³²⁾ estudiaron la concentración de antraquinonas en la leche y orina de 14 mujeres durante el puerperio después de la administración de dantrona, (antraquinona sintética, fácilmente absorbible a diferencia de los antracénosidos del sen que prácticamente no se absorben) y también en la orina de 11 lactantes. Cantidades considerables de antraquinonas fueron detectadas en la orina de las madres, pero nada en la leche ni en la orina de los lactantes. El autor concluyó que si la dantrona pasa a la leche, está presente en tan pequeñas cantidades que no produce efectos significativos en los lactantes. Obtuvieron hallazgos similares después de administrar grandes dosis de sen, áloe, ruibarbo, frángula y cáscara sagrada.

En otro estudio, una dosis estándar de sen fue dada a 25 madres en etapa de postparto. Ensayos colorimétricos mostraron que ninguna antraquinona estuvo presente en la leche colectada en

un período de 6 horas después de la administración. Además no se apreciaron anomalías en la consistencia de las heces de los lactantes.⁽³³⁾

Estudios posteriores utilizaron la HPLC, método más sensible, para la detección de los metabolitos de los senósidos en la leche materna^(34, 35). El método detecta reína, el principal metabolito de los senósidos fuera del intestino, tanto en forma conjugada como en forma libre en el bajísimo límite de 1 ng/ml. En ambos estudios se reporta que 15 y 20 mujeres respectivamente, fueron tratadas con dosis terapéuticas estándar (15 mg de senósidos/día) de preparados de sen durante 3 días y la leche materna fue recolectada cuantitativamente durante 24 horas después de la última dosis. La máxima concentración hallada de reína fue de 27 ng/ml y en casi 94% de los casos las muestras contenían trazas de reína en concentraciones inferiores a 10 ng/ml⁽³⁵⁾.

Esta última concentración está muy por debajo de la cantidad requerida para producir un efecto laxante. Con relación al volumen diario de leche, un 73% de las mujeres excretaron menos de 2 ng de reína/día. Basados en valores medios, los autores calcularon que entre 0,007 y 0,017% de la ingesta de senósidos (calculados como reína) eran excretados en la leche materna. La cantidad de reína transmitida a los niños es el 0,3% de la ingesta de reína de la madre. Sobre la base de estos resultados los autores concluyeron que "la posible ingesta de reína desde la leche materna después de administraciones postparto de dosis terapéuticas de una preparación estandarizada de sen, puede ser considerada como no relevante respecto de cualquier efecto laxante en el niño". La consistencia de las heces de los lactantes que ingirieron leche materna no difirió de la del grupo que no lo hizo⁽³⁵⁾.

Un estudio con monos *rhesus* utilizando una técnica HPLC similar, confirmó la aparición de trazas de reína en la leche después de la administración oral de 1 mg/Kg de senósidos. Este estudio también mostró que las cantidades de reína traspasadas a la leche son insuficientes (1:200) como para producir un efecto laxante en las crías. Se señala además que la dosis necesaria para producir un efecto laxante similar en la madre y en su cría debería ser superior a 10 mg/Kg⁽³⁶⁾.



Las observaciones de los lactantes y los estudios analíticos de la leche materna (TABLA 4) conducen a la conclusión que las madres que están amamantando y que consumen preparados de sen, a dosis terapéuticas, no corren riesgo de producir efecto laxante en los lactantes.

Aún cuando las técnicas analíticas existentes actualmente son capaces de detectar trazas de reína (metabolito de los senósidos) en la leche materna, estas cantidades son demasiado pequeñas para producir un efecto laxante.

No existe información similar para otros laxantes, por lo que es imposible hacer una evaluación del riesgo de utilizarlos durante la lactancia. Existe un estudio analítico con picosulfato de sodio en mujeres postparto ⁽³⁷⁾. Este involucra a una única muestra de leche materna que fue tomada unas 10-12 horas después de la administración y que no fue representativa. No se encontró ningún metabolito de picosulfato de sodio, siendo el límite de detección 0,5 µg/ml. Este alto límite de detección no excluye la posibilidad de que una

cantidad más pequeña de picosulfato de sodio pueda pasar a la leche materna y el estudio es por tanto, de valor limitado.

Algo importante a considerar, además de lo ya mencionado, es el hecho que los principios bioactivos del sen son originados bajo condiciones especiales del intestino. En efecto, los antracénosidos del sen se hidrolizan bajo la acción enzimática de *Escherichia coli*, que es uno de los habitantes predominantes en el colon de un adulto. En un artículo publicado en 1988 en la revista *Pharmacology*, se concluye que en la leche materna, los principios activos del sen pueden estar presentes, pero en cantidades insuficientes para inducir diarrea en el lactante. Su autor, E. Godding señala además que el sen estandarizado es el más fisiológico de los laxantes disponibles de naturaleza no fibrosa. En el puerperio un 25% de las mujeres tardan una semana o más en recuperar la normalidad intestinal pudiendo requerir enemas para evacuar las heces acumuladas. Una pequeña dosis sensibilizadora de sen estandarizado podría mejorar la recuperación intestinal

Especies	Heces del lactante	Leche materna	Referencias
Ratas	Toxicidad peri y postnatal: ningún efecto	N.D.	Meng ⁽²⁾
Monos	N.D.	Trazas de reína (bajo el límite de detección 2,5 ng/ml)	Cameron ⁽³⁶⁾
Mujeres embarazadas	Sin cambios	N.D.	Duncan ⁽²⁶⁾ Baldwin ⁽²⁷⁾
	Diarrea suave	N.D.	Greenhalf ⁽¹²⁾
	Sin cambios	N.D.	Dubecq ⁽²⁸⁾
	Sin cambios	N.D.	Shelton ⁽²⁹⁾
	N.D.	Ninguna antraquinona (bajo el límite de detección?)	Friebel ⁽³²⁾
Sin cambios	Sin cambios	Ninguna antraquinona (bajo el límite de detección?)	Werthman ⁽³³⁾
		Trazas de reína (bajo el límite de detección de 1 ng/ml)	Faber ^(34, 35)

N.D. = No determinado

TABLA 4. Sen durante la lactancia.



después el parto. Esto sugiere que es posible, a través de un método simple, económico y altamente eficaz, lograr la temprana restauración de los hábitos intestinales normales en el puerperio y es seguro tanto para la madre como para su hijo, sin que hayan efectos adversos conocidos. De este modo la necesidad de enemas es virtualmente eliminada⁽³⁸⁾.

Finalmente, el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido indica que los productos que contienen sen pueden ser administrados libremente a madres que están amamantando, ya que no tienen ningún efecto nocivo en el lactante. http://www.ukmicentral.nhs.uk/drugpreg/qrg_p1.htm.

Conclusión

De acuerdo a los antecedentes presentados, el sen estandarizado es un producto que puede ser utilizado tanto después del primer trimestre de embarazo como durante el puerperio. Administrado en las dosis adecuadas, es eficaz y seguro para la madre y el feto y se desconocen efectos nocivos para el lactante cuando la madre lo usa en la etapa de puerperio. Los autores consideran que existen una amplia bibliografía que permite introducir modificaciones en los registros farmacéuticos con relación a los rotulados de productos que contienen como principios activos preparados de hoja y fruto de sen. Estas modificaciones deberían incluir su uso, por prescripción facultativa, en los períodos de embarazo y puerperio.

Nuestra propuesta para las autoridades de Salud, es presentar las siguientes frases para su autorización:

Embarazo:

Su uso es seguro durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Existen suficientes estudios que dan pruebas de la seguridad y eficacia del uso durante el embarazo y el puerperio (lactancia). Su uso en el primer trimestre del embarazo queda a criterio del médico, quien debe determinar la conveniencia de su administración.

Lactancia:

Puede ser usado libremente en madres que están amamantando, ya que no presenta efectos laxantes o nocivos en el lactante.

Autores

Miguel A. Morales

Laboratorio de Farmacodinamia y Fitofarmacología, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Jorge Díaz, Claudia Barrientos

Laboratorios Garden House S.A., Santiago, Chile.

Luis I. Bachiller

Sociedad Asturiana de Fitoterapia, Oviedo, España.

Héctor Figueroa

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

Dirección de contacto

Miguel A. Morales

mmorales@med.uchile.cl

Referencias bibliográficas

1. Anónimo. Risk Assessment for Senna during Pregnancy; *Pharmacology* 1992;44 (Suppl 1):20-22.
2. Mengers U. Reproductive toxicological investigations with sennosides. *Arzneimittelforsch* 1986; 36:1355-1358.
3. Odenthal KP, Ziegler D. In vitro effects of anthraquinones on rat intestine and uterus. *Pharmacology* 1988; 36 (Suppl 1): 57-65.
4. Garcia-Villar R. Evaluation of the effects of sennosides on uterine motility in the pregnant ewe. *Pharmacology* 1988; 36 (Suppl. 1): 203-211.
5. Herland AL, Lowenstein A. Physiologic rehabilitation of the constipated colon in pregnant women. *Q Rev Surg*;1957; 14: 196-202.
6. Wagner HP, Melosh VD. The management of constipation in pregnancy. *Q Rev Surg* 1958; 15:30-34.
7. Scott RS. Management of constipation in obstetrics: A clinical report on 592 cases. *West Med* 1965;6: 342-344.
8. Gram U. Bedeutung der normalen Darmtätigkeit während der Schwangerschaft. *Med Welt* 1969; 20: 2613-2615.
9. Kaltstein A. Zur Behandlung der Schwangerschafts- und Wochenbettobstipation. *Fortschr Med* 1969; 87: 723.
10. Roth OA. Therapeutische Beobachtungen bei Obstipation. *Med Welt* 1969; 20:536-537.
11. Gitotti M, Hauser GA. Therapie der Obstipation in der Schwangerschaft und bei gynäkologischen Patientinnen. *Ther Umsch* 1971; 28 :490-493.
12. Greenhalf JO, Leonard HSD. Laxatives in the treatment of constipation in pregnant and breast-feeding mothers. *Practitioner* 1973; 210:259-263.
13. Mahon R, Palmade J. Traitement de la constipation chez la femme enceinte. *Gaz Med Fr* 1974; 81: 3259-3260.
14. Bauer H. Behandlung der Obstipation mit Laxariston in der gynäkologischen praxis. *Ther Gegenwart* 1977; 116:2305-2312.
15. Burgess DE. Constipation in obstetrics: in Jones FA, God-



ding EW (eds): Management of constipation. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1972, pp 176-188.

16. Leng-Peschlow E (Ed.). Senna and its rational use. Pharmacology 1992; 44 (Suppl.1):1-52.

17. Blair AW et al. Fetal exposure to 1:8 dihydroxyantraquinone. Biol. Neonate. 1977;31:289-293.

18. ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Stuttgart: Thieme, 2003.

19. Blumenthal M. (Ed). Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs, Austin: American Botanical Council; 2000, p. 347.

20. World Health Organisation. WHO Monographs on Selected Medical Plants. Geneva: OMS; 2002, p. 247 y 255.

21. Anónimo. Senna in the Puerperium; Pharmacology 1992;44 (Suppl 1):23-25.

22. Illingworth RS. Abnormal substances excreted in human milk. Practitioner 1953; 171: 533-538.

23. Kasdon SC, Morentin BO. The management of puerperal constipation with a senna preparation. J Int Coll Surg. 1959;31:455-458.

24. Suárez J, García Castillo A, Shepard J. The use of a new standardized senna derivative in the management of puerperal constipation. Int Rec Med 1960; 173: 639-642.

25. Monias MB. Standardized senna concentrate in postpartum bowel rehabilitation. Md State Med J, 1966; 15:32-33.

26. Duncan AS. Standardized senna as a laxative in the puerperium. A clinical assessment. Br Med J, 1957;1:439-441.

27. 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.

28. Dubecq JP, Palmade J. Étude clinique de l'administration de tamarine chez la mère qui allaite. Gas Med Fr 1974 ; 81:5173-5175.

29. Shelton MG. Standardized senna in the management of constipation in the puerperium. A clinical trial. S Afr Med J 1980: 78-80.

30. Gattuso J, Kamm M. Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea, Drugs safety 10(1): 47-65,1994

31. Bucura CJ. Übergang von Arzneistoffen in die Frauenmilch. Z Exp Pathol Ther 1970; 4:398-413.

32. Friebe H, Walkowiak L. Gehen anthrachinonhaltige Abführmittel in die Frauenmilch über? Med Klin 1951;46:208-209.

33. Werthmann MW, Krees SV. Quantitative excretion of senokot in human breast milk. Med Ann Distr Columbia 1973; 42:4-5.

34. Faber P, Strenge-Hesse A. Sennahaltiges Laxans: Übertritt in Muttermilch? Geburtshilfe Frauenheilkd 1989; 49:958-962.

35. Faber P, Strenge-Hesse A. Relevance of rhein excretion into breast milk. Pharmacology 1988; 36 (Suppl 1):212-220.

36. Cameron BD et al. Milk transfer of rhein in the rhesus monkey. Pharmacology 1988; 36(Suppl 1): 221-225.

37. Weist FR. Zur Frage des Übertrittes eines neuen Laxativum in die Muttermilch. Med Monatsschr 1972; 26:534-535.

38. Godding E. Laxatives and the special role of Senna Pharmacology 36 (Suppl 1): 230-236, 1988.

39. Vanaclocha B, Cañigual S. (Eds). Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. Barcelona: Masson, 2003.

Revista de Fitoterapia

Complete ahora su colección



6 € por ejemplar
(hasta el n.º de abril de 2003,
a partir de 3 ejemplares)

Boletín de pedido en página 108