

FIGURA 1. *Cassia senna*. Foto: B. Vanaclocha.

Revisión de la literatura sobre la toxicidad del sen

Miguel A. Morales Segura ^a

Luis Ignacio Bachiller Rodríguez ^b

^a Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile

^b Sociedad Asturiana de Fitoterapia, Oviedo

Abstract

The aim of this article is to review the scientific literature about the toxicity of senna leaves and senna pods. This analysis establish that:

- There are not definitive evidences about the effects of the chronic uses of senna on the structural or functional alteration on the enteric nerves or on intestinal smooth muscle.
- There is no relation between the long term administration of senna and gastrointestinal or another tumours in rats.
- Senna is not carcinogenic on rats even after the daily administration, during two years, at doses of at least 300 mg/kg/day.
- Nowadays, the evidences do not confirm the genotoxicity risk on patients consuming laxatives containing senna or sennosides.

Key words

Senna, *Cassia angustifolia*, *Cassia senna*, *Cassia acutifolia*, sennosides, anthraquinones, toxicity, genotoxicity, carcinogenicity, laxatives.

Resumen

El objetivo de este artículo es revisar la información de la literatura científica sobre la toxicidad de la hoja y el fruto de sen. Este análisis establece que:

- No existen evidencias suficientes de que el uso crónico de sen tenga como consecuencia una alteración estructural y/o funcional de los nervios entéricos o del músculo liso intestinal.
- No existe relación entre la administración a largo plazo de un extracto de sen y aparición de tumores gastrointestinales o de otra índole en la rata.
- El sen no es carcinogénico en ratas incluso después de una administración diaria durante dos años en dosis de hasta 300 mg/kg/día.
- La evidencia de que se dispone en la actualidad no demuestra que exista un riesgo de genotoxicidad para los pacientes que consumen laxantes que contienen extractos de sen o senósidos.

Palabras clave

Sen, *Cassia angustifolia*, *Cassia senna*, *Cassia acutifolia*, senósidos, antraquinonas, toxicidad, genotoxicidad, carcinogenicidad, laxantes.

Introducción

Los laxantes son, junto a los analgésicos, los medicamentos más frecuentemente adquiridos por los pacientes sin consultar al médico. Por esta razón se emplean de forma inadecuada y abusiva. Su amplia demanda está claramente establecida; en Alemania se reportaron, en 1995, cifras de venta de alrededor de 39 millones de unidades por año con un valor de 400 millones de marcos (aproximadamente 200 millones de Euros) ⁽¹⁾ y en Estados Unidos cada año se venden alrededor de 600 millones de dólares en laxantes ^(2, 3).

La comercialización de laxantes es cada vez mayor y abarca amplios sectores de la sociedad moderna, observándose su utilización en diferentes estratos económicos y etarios (grupos de edad). Esto es motivo de preocupación y conduce a que permanentemente se estén analizando los riesgos a los que pueda llevar el uso abusivo de este tipo de medicamentos.

Entre los laxantes más utilizados, ya sea como automedicación o por prescripción facultativa, se encuentran los preparados hidroxiantracénicos (sen y cáscara sagrada), el bisacodilo, picosulfato sódico y la fenoftaleína, todos ellos laxantes estimulantes, la lactulosa, que se considera un laxante de tipo osmótico, y los laxantes formadores de masa.

A partir de su introducción por los árabes, los laxantes hidroxiantracénicos han sido ampliamente usados en todo el mundo. El estilo de vida en la sociedad actual ha comportado un incremento importante en la demanda de laxantes. En 1995 se estimó que el 25% de las mujeres y el 10% de los hombres en Alemania consideraban tener dificultad para defecar ⁽¹⁾.

Entre las drogas vegetales laxantes que contienen derivados hidroxiantracénicos, las más usadas son la hoja y el fruto de sen, que se obtienen de *Cassia angustifolia* Vahl. y *C. senna* L. (= *C. acutifolia* Delile).

Debido a su origen natural, aparente baja toxicidad oral, efectividad y su accesibilidad sin prescripción médica, los laxantes hidroxiantracénicos constituyen un medicamento popular para la constipación, frecuentemente utilizado de forma abusiva. Por esta razón, se considera importante la necesidad de caracterizar los potenciales efectos nocivos y/o tóxicos de los preparados con laxantes hidroxiantracénicos. Los preparados se elaboran a partir de la hoja y/o el fruto desecado de *C. angustifolia* o

de *C. senna*, ya sea empleando directamente estas partes de la planta, por separado o mezcladas, o en forma de extractos o los principios activos purificados.

Los derivados hidroxiantracénicos se encuentran en las plantas combinados con azúcares, formando heterósidos: los antracénósidos. Según el estado de oxidación de su aglicón se clasifican en: antraquinonas (aloe-emodina, crisofanol, reina), antronas (reína-antrona) y diantronas (senidinas). Los antracénósidos pasan prácticamente sin alterarse por el estomago y el intestino delgado, no se absorben, manteniéndose como pro-fármacos hasta llegar al intestino grueso, donde son metabolizados, dando lugar a la forma activa, la reina-antrona, por la actividad enzimática de la flora intestinal ^(4, 5).

El sen contiene varios derivados antracénicos (FIGURA 2), tanto heterósidos como aglicones libres. Entre los heterósidos, los más importantes son los senósidos A y B, seguidos por los senósidos C y D. Los aglicones libres, como reina, áloe-emodina y crisofanol, se encuentran en una concentración muy pequeña, especialmente en las drogas de mejor calidad ⁽⁶⁾. Los senósidos, principales componentes activos del sen, presentan muy baja toxicidad en ratas ⁽⁷⁾ y su actividad genotóxica tanto en cepas bacterianas como en células de mamífero, en los casos en que resultó significativa, se clasificó como débil ^(8,11).

Sin embargo, el estatus toxicológico y mutagénico del extracto de sen está menos caracterizado. En un estudio de Hietala *et al.* ⁽⁷⁾ se investigó el efecto laxante y la toxicidad aguda de ciertas fracciones de extractos de sen en ratones. A estas mismas pruebas fueron sometidos distintos compuestos hidroxiantracénicos purificados del fruto de sen. Los resultados mostraron que es posible discriminar entre los componentes laxantes y los tóxicos del fruto y de los extractos de sen. Los componentes laxantes más potentes, los senósidos A y B tienen la toxicidad más baja, mientras que la reina-8-glucósido, con muy baja actividad laxante, tiene la toxicidad aguda más alta. Esto sugiere que existen otras moléculas activas en el extracto de sen que podrían ser responsables de su toxicidad. Las hidroxiantraquinonas emodina y aloe-emodina resultan positivas en ensayos de genotoxicidad en *Salmonella typhimurium*, V79-HGPRT, hepatocitos de rata y fibroblastos de ratón ⁽¹²⁾; no obstante, en otro estudio no se observó tal genotoxicidad ⁽¹⁰⁾. En un

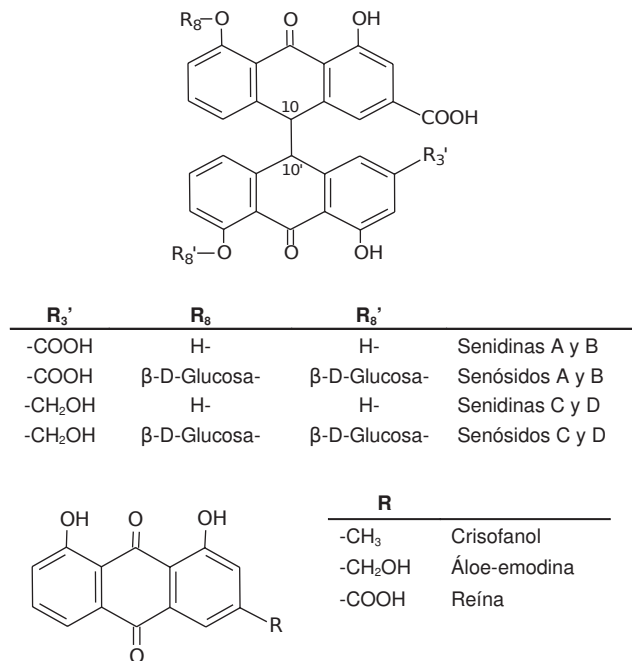


FIGURA 2. Principales derivados hidroxiantracénicos de la hoja y el fruto de sen.

trabajo de Mori, se indujo formación de neoplasias en intestino, estómago e hígado de ratas sometidas durante 480 días a una dieta que contenía un 1% de hidroxiantraquinonas⁽¹³⁾. Cabe destacar que se trata de concentraciones extremadamente altas comparadas con las dosis terapéuticas en humanos y que el periodo de tiempo es muy elevado (los preparados a base de sen se recomiendan exclusivamente para el tratamiento a corto plazo del estreñimiento habitual). Otros trabajos no han encontrado efectos mutagénicos para estos compuestos. Sin embargo, se hace necesario caracterizar de forma precisa los posibles efectos nocivos de los laxantes hidroxiantracénicos, ya que recientemente y a partir de los resultados de Siegers⁽¹⁴⁾, se ha sugerido que el uso crónico de laxantes como áloe, frángula y cáscara sagrada podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal.

El objetivo de este artículo es revisar la literatura científica relativa a la toxicidad de laxantes hidroxiantracénicos y especialmente sobre la hoja y el fruto de sen y sus derivados.

Efecto sobre la motilidad y secreciones del colon

La administración oral de senósidos a perros (20-30 mg/kg en ayunas) induce una fuerte y prolongada inhibición de la actividad mioeléctrica del colon que resulta evidente tras un período de latencia de 6 a 10 horas, que corresponde al tránsito oro-cecal y al metabolismo en el colon, y se acompaña de una abundante diarrea. Cuando los senósidos son administrados 1 hora antes de la comida, el habitual aumento postprandial de la motilidad del colon no aparece. La modulación de la motilidad del colon por los senósidos se ha documentado ampliamente y bajo su efecto se ha constatado la aparición de 3 a 10 contracciones gigantes de elevada amplitud. Estas contracciones solitarias se propagan en la segunda mitad del colon a una velocidad de 0,5-2 cm/min. La eliminación de materia fecal líquida se ha visto asociada a estas contracciones. Además, se ha constatado que estas contracciones inducidas por los senósidos también las producen otros compuestos como guanetidina, neostigmina, aceite

de ricino y glucosa hipertónica en administración intraluminal ⁽¹⁵⁾.

Tras la adición de reína-antrona, metabolito de los senósidos, a un cultivo de células epiteliales intestinales, se observa una influencia directa sobre las mismas. A dosis bajas se observa un cambio en la forma celular y de las organelas, relacionado claramente con un aumento del metabolismo. Altas dosis de reína-antrona inducen cambios apoptóticos. Al parecer, la interacción entre las células epiteliales y las células monocíticas induce también la liberación de prostaglandinas del tipo E. Cuando se adiciona reína-antrona a un conjunto de células epiteliales y células mononucleares de sangre periférica, se observa un aumento del 140% del valor control de PGE₂. Este hallazgo indica que la reína-antrona activa componentes del sistema inmune intestinal y que puede, por esta vía, inducir secreción y motilidad ⁽¹⁶⁾.

La administración oral de senósidos (50 mg/kg) modifica la secreción neta de agua, Na⁺ y Cl⁻ tras 6 horas y este cambio vuelve a valores normales durante las siguientes 18 horas. Tras 24 horas se observa también un aumento significativo de la secreción de K⁺ y Ca⁺⁺. Los senósidos no modifican la actividad de la bomba de Na⁺-K⁺ de la mucosa ni de la enzima fosfodiesterasa; tampoco varían los niveles de AMPc ⁽¹⁷⁾.

Antecedentes sobre la toxicidad del sen

En lo que respecta a la toxicidad reproductiva, Mengs estableció, en 1986, que la administración intragástrica de senósidos no induce efectos embriofetales, teratogénicos o fetotóxicos. También determinó en sus ensayos realizados con ratas y conejos, que los senósidos no tuvieron efecto en el desarrollo postnatal de animales jóvenes, ni en el comportamiento de sus madres ni tampoco sobre la fertilidad masculina o femenina ⁽¹⁸⁾.

Hietala *et al.* ⁽⁷⁾ investigaron, en 1987, la actividad laxante y la toxicidad sobre ratones, usando diferentes fracciones de sen. Sus resultados mostraron que era posible distinguir los componentes laxantes de aquellos componentes que presentaban una actividad tóxica aguda. Estos estudios, sin embargo, consideraron sólo la toxicidad aguda (24 horas) y fueron realizados usando dosis muy altas ⁽¹⁹⁾. Los senósidos fueron clasificados como muy poco tóxicos en ratas y ratones después de administrarles una dosis oral. Los valores de DL₅₀ fueron de

5.000 mg/kg en ambas especies. En todo caso, la causa de muerte fue debida probablemente a una intensa pérdida de agua y electrolitos tras una fuerte diarrea.

En estudios subagudos con ratas y perros a los que se les administró una dosis máxima de 20 mg/kg y 500 mg/kg, respectivamente, los senósidos no causaron toxicidad local ni sistémica. Se observó un aumento irrelevante del peso de los riñones de ratas. En un estudio más prolongado en ratas a las que se les administró dosis de hasta 100 mg/kg, tras seis meses no se observaron efectos tóxicos ⁽²⁰⁾. Los efectos sobre el consumo de alimentos, ganancia de peso corporal y algunos parámetros bioquímicos, además de ligeras lesiones renales, fueron interpretados como efectos secundarios que surgen como consecuencia de una diarrea crónica. En este mismo estudio, no se observaron resultados anormales en los tests de mutagenicidad ni reproductivos.

En otro estudio de toxicidad se diseñó un tratamiento de ratas con extracto de fruto de sen (0, 25, 100 y 300 mg/kg/día) durante 104 semanas. Basados en signos clínicos relacionados con el efecto laxante, como la mucosidad de las heces, 300 mg/kg/día fue la dosis máxima tolerada ⁽²¹⁾. A esta dosis, los animales redujeron su peso corporal, aumentaron el consumo de agua y experimentaron cambios notables de electrolitos en el plasma, con aumentos de potasio y cloruro, y con disminuciones en la orina de cloruro, sodio y potasio.

Cambios morfológicos

Tras una administración gástrica de 100 mg de senósidos/kg de peso corporal, no se aprecian cambios morfológicos en el colon de ratas. En el examen por microscopía electrónica, no se observa daño del tejido nervioso intramural ⁽²²⁾.

Según Dufour y Gendre ⁽²³⁾, algunos estudios en animales y en el hombre revelaban daños en el plexo mientérico y el epitelio del colon, si bien en otros no se apreciaba la existencia de tales cambios bajo similares tratamientos. Estos mismos autores realizaron un estudio histológico y ultraestructural con el fin de evidenciar la toxicidad de los senósidos en ratones; tras un tratamiento prolongado no se pudo hallar daño en la mucosa intestinal. La comparación del efecto de los senósidos y de la 1,8-dihidroxi-antraquinona sobre el yeyuno y colon de ratones mostró que sólo esta última provocaba anomalías

en el plexo mientérico. Esto fue interpretado como una buena tolerancia de la mucosa intestinal a los senósidos en oposición a los compuestos no glucosídicos ⁽²³⁾.

En otro estudio, también se investigó el efecto de los senósidos sobre el plexo mientérico del colon. Ratas y ratones fueron tratados durante 4-5 meses con senósidos administrados en el agua de bebida. Se observó una disminución del peso corporal y el peso del colon aumentó en relación al peso corporal. El número de neuronas en el colon de rata no se afectó, mientras que en los ratones se observó un incremento en relación a los controles. No se obtuvo evidencia de destrucción por toxicidad ni variación de la población de neuronas; tampoco se apreció mediante tinción con anticuerpos la aparición de somas ni axones aislados que hubiesen sido desprendidos del plexo mientérico. Se concluyó que el sen no destruye las neuronas mientéricas del colon de rata o de ratón ⁽²⁴⁾.

Se ha demostrado que los senósidos inducen cambios citoquímicos en células del epitelio del ciego, recto y colon medio de ratas. Tras 12 semanas de tratamiento, se observó un aumento del contenido ácido total de mucina, con disminución de sulfomucina y aumento de sialomucina. También se observó aumento de la expresión de citokeratina AE1. Se interpretó que estos resultados eran de origen funcional y se descartó que estuviesen asociados a lesiones precancerosas tempranas ⁽²⁵⁾.

Un estudio mediante microscopía óptica y electrónica en intestino de cobayas tratadas durante 14 días consecutivos con sen, senósidos, dantrona y bisacodilo mediante intubación gástrica, mostró que todos, salvo el grupo tratado con bisacodilo, presentaban un oscurecimiento de la mucosa del ciego y del colon ascendente. En todos los grupos tratados se observó una degeneración del citoplasma y un aumento de la apoptosis en la superficie epitelial del colon. Los cambios intestinales eran más acentuados en el ciego y decrecían hacia la región distal del colon. Se concluyó en este estudio que los cambios morfológicos en el intestino grueso eran similares en los tratamientos con laxantes antracénicos y no antracénicos, con la excepción de que los pigmentos hallados en los macrófagos diferían en color y no siempre eran detectables macroscópicamente ⁽²⁶⁾.

En 1968 y 1972 surgieron evidencias preliminares que condujeron a una cierta inquietud acerca del po-

tencial efecto dañino de los laxantes estimulantes ^(27, 28). Estas investigaciones iniciales proponían que los laxantes hidroxiantracénicos inducían cambios degenerativos en el tejido nervioso del colon; sin embargo, estas evidencias, recibieron amplias críticas por la metodología empleada ⁽²⁹⁻³¹⁾.

Resultados más recientes han restado importancia a las observaciones preliminares. En ratas que fueron sometidas durante dos años a un tratamiento con un extracto purificado de sen (en dosis diarias de 0, 5, 15 y 25 mg/kg), administrado con el agua de bebida, se describió que no se produjeron cambios ultraestructurales en el plexo mientérico del colon y el yeyuno ⁽³²⁾.

En la necropsia de ratas tratadas durante 13 semanas consecutivas con una preparación de sen cuya dosis más elevada fue de 1.500 mg/kg por día, se observó una decoloración de los riñones junto con cambios histopatológicos. Estos últimos consistían en una ligera a moderada basofilia tubular y depósito de pigmentos que se observaba a partir de la dosis de 300 mg/kg. Esto no fue sin embargo correlacionado con cambios funcionales del riñón a través de la determinación de parámetros en laboratorio. Se observaba asimismo una ligera hiperplasia en el intestino grueso. Ocho semanas después de la suspensión del uso del laxante, no se hallaron anomalías histopatológicas, con la excepción de la pigmentación de color café de los riñones ⁽⁶⁾.

Otro estudio de toxicidad diseñó un tratamiento de ratas con extracto de frutos de sen (0, 25, 100 y 300 mg/kg/día), durante 104 semanas. En la necropsia se observó una decoloración oscura de los riñones en todos los grupos tratados. En la histología se observaron cambios en los riñones de los animales de todos los grupos tratados que incluían una ligera a moderada basofilia tubular y depósitos de pigmentos. Además se pudo comprobar hiperplasia ligera a moderada en el colon y en el ciego ⁽²¹⁾. Estos cambios histológicos se reverteron una vez suspendido el tratamiento ⁽⁶⁾.

Aunque los laxantes estimulantes pueden causar daño estructural a la superficie de las células epiteliales del intestino, el daño resulta de una incierta significación funcional; no existe una evidencia convincente de que su uso crónico traiga como consecuencia una alteración estructural y/o funcional de los nervios entéricos o del músculo liso intestinal ⁽³³⁾.

Se diseñó un estudio clínico para determinar efectos de senósidos sobre la histología de la mucosa del colon y en la preparación intestinal previa a exámenes diagnósticos ⁽³⁴⁾ en el que participaron 84 pacientes que recibieron como máximo 150 mg de senósidos A y B y que fueron sometidos a un lavado intestinal con una cantidad de 3 a 5 litros; los controles recibieron solo la solución de lavado intestinal. Las muestras provenientes de los pacientes tratados con senósidos mostraron un notable aumento de la infiltración de la lámina propia por mononucleares. En el aspecto de tolerancia o calidad de la preparación intestinal no se observaron diferencias significativas. Se señaló sin embargo que, por las variaciones microscópicas que surgían, no era recomendable el uso de laxantes conteniendo senósidos en pacientes que se preparaban para biopsias colonicas ⁽³⁴⁾.

En oposición a lo anterior, un estudio reciente ha concluido que una dosis oral elevada de sen, es una alternativa válida al uso convencional de una solución de lavado intestinal con polietilenglicol y electrolitos en la preparación de pacientes para una colonoscopia. La incidencia de efectos adversos resultó similar entre ambas alternativas y los pacientes que utilizaron sen, refirieron menos náuseas y vómitos, aunque más dolor abdominal ⁽³⁵⁾.

Melanosis coli y apoptosis

Una condición muy similar a la melanosis coli de humanos se ha observado en el intestino grueso de cobayo tras la administración diaria de dantrona. Cada tratamiento provoca asimismo una onda de apoptosis sobre la superficie de células epiteliales del colon, de naturaleza transitoria y relacionada con la dosis. La mayor parte de los cuerpos apoptóticos resultan fagocitados por macrófagos intraepiteliales y transportados por ellos a través de las fenestraciones de la membrana basal epitelial a la lamina propia. Aquí, los cuerpos apoptóticos se transforman en pigmentos típicos de lipofuscina (o lipofucsina) en los lisosomas de los macrófagos. La administración continua de dantrona provoca una acumulación progresiva de macrófagos pigmentados en la pared intestinal, mientras que la migración de macrófagos pigmentados hacia los nódulos linfáticos provoca, una vez que cesa la administración de dantrona, la pérdida secuencial de las células pigmentadas desde la lamina propia superficial y profunda, sugiriendo una implicación de un proceso

similar en la formación del pigmento en el hombre ⁽³⁶⁾.

La melanosis coli se induce experimentalmente utilizando laxantes hidroxiantracénicos ⁽³⁷⁾ y ha sido considerada durante mucho tiempo como una pigmentación que no provoca daño en el colon y recto y que está asociada con el uso de laxantes que contienen derivados hidroxiantracénicos.

En 1997 se realizó un análisis retrospectivo de 2.229 pacientes que usaron laxantes antraquinónicos en busca de una relación entre la melanosis coli y el uso de laxantes con el desarrollo de cáncer colorrectal ⁽³⁸⁾. Aunque los adenomas colorrectales se encontraron con mayor frecuencia en pacientes con melanosis coli que en aquellos sin melanosis coli, la presencia de cáncer colorrectal no estaba asociada con la melanosis coli o el uso de laxantes.

Los adenomas asociados con melanosis coli fueron significativamente más pequeños que aquellos no asociados con melanosis ($p < 0,0001$), y estaban ubicados predominantemente en el colon proximal. Tampoco se hallaron diferencias en el grado de displasia o adenomas entre pacientes con y sin melanosis coli ⁽³⁸⁾.

Aunque los adenomas colorrectales se hallan más frecuentemente en pacientes con melanosis coli, no contienen pigmentación tipo melanina. La asociación de adenomas con la melanosis coli puede ser explicada por la fácil detección de los pólipos como manchas blancas dentro de una mucosa colónica coloreada oscura ⁽³⁹⁾. Estos datos podrían ser indicativos de la ausencia de relación entre el cáncer colorrectal y la melanosis coli o el uso de laxantes.

Como ya ha sido señalado, el uso crónico de senósidos a menudo causa pseudomelanosis coli ⁽⁴⁰⁾ y ésta ha sido asociada a un aumento del riesgo de cáncer colorrectal ⁽⁴¹⁾. En pacientes sometidos a enemas conteniendo extractos de sen, se observó que los senósidos inducen una pérdida masiva aguda de células intestinales, (probablemente por apoptosis) y alteran la longitud de las criptas colónicas, ocasionando la aparición de criptas mas cortas, provocando un aumento de la proliferación celular e inhibición de la apoptosis. Estos efectos podrían ser las bases del mecanismo que explicara un supuesto efecto promotor de cáncer del uso crónico de senósidos ⁽⁴⁰⁾. Se ha comprobado que los senósidos administrados de manera aguda inducen apoptosis de las células epiteliales del colon, presumiblemente por vía de la proteína p53 "guardián del

genoma”, mediada por el gen p21/WAF, que resulta en criptas más cortas. En condiciones en que se observó melanosis coli severa, la apoptosis parece estar retardada, causando criptas más largas sin aumento de la actividad proliferativa o de la expresión de bcl-2, gen antiapoptótico. Se ha sugerido que quizás el abandono de un mecanismo presumiblemente protector puede aumentar el riesgo de carcinogénesis durante el uso crónico de senósidos⁽⁴¹⁾.

Los focos de criptas aberrantes son lesiones microscópicas de la mucosa del colon que se sospecha que puedan ser preneoplásicas. Su investigación se realiza para evaluar la relación causa-efecto entre factores putativos de riesgo y cáncer colorrectal^(11, 42, 43). Los heterósidos antraquinónicos han sido señalados como débiles inductores de focos de criptas aberrantes en la mucosa del colon de rata⁽¹¹⁾ y, por lo tanto, débiles promotores de carcinogénesis del colon de rata. La adición de altas dosis de sen en la dieta de ratas durante 56 días, no dio evidencias de aparición de focos de criptas aberrantes y solo potenció la actividad de dimetilhidrazina, conocido inductor de focos de criptas aberrantes, cuando se evaluaron las dosis más elevadas de heterósidos hidroxiantracénicos.

En otro estudio, realizado en ratas tratadas diariamente durante 13 a 28 semanas con 10 mg/kg, por vía oral, de un extracto de fruto de sen, se observó un débil efecto laxante sin incremento de los focos de criptas aberrantes o de tumores en el colon de rata, mientras que una dosis diarreogénica (100 mg/kg), capaz de inducir diarrea crónica durante tres meses, aumentó la aparición de tumores inducidos por azoximetano, conocido inductor de tumores⁽⁴²⁾. Cabe destacar que la dosis diaria usual en humanos es de 0,4 mg/kg.

En un estudio realizado en la Universidad de Nápoles (Italia)⁽⁴⁴⁾, se evaluó el potencial carcinogénico de las antraquinonas utilizando un extracto de fruto de sen. Con esta finalidad, se incluyeron ratas sanas y ratas tratadas con un agente iniciador tumoral, el azoximetano. A ambos grupos se les administraron 30 y 60 mg/kg del extracto de sen durante 110 semanas, observándose que no hubo desarrollo de focos de criptas aberrantes ni tumores en las ratas sanas. Sorprendentemente, las ratas que ya habían sido tratadas con azoximetano redujeron los focos de criptas aberrantes y los tumores, lo que sugiere que un tratamiento crónico con sen no predispone

al cáncer de colon y que en contraste, el sen podría ejercer un efecto antitumoral sobre la carcinogénesis de colon.

Unos años antes, en una revisión que intentaba establecer si los laxantes estimulantes eran dañinos para el colon, se aseguró que no existían datos confiables que conectaran el uso crónico de los laxantes estimulantes al cáncer colorrectal y otros tumores. En el mismo artículo se señalaba que los riesgos de los laxantes estimulantes había sido sobreenfatizado y que esta razón había disminuido su prescripción por parte de los médicos⁽³³⁾.

En otro estudio se analizó la posible asociación, en pacientes con cáncer sigmoidal y enfermedad diverticular, entre cáncer sigmoidal y constipación, así como entre el uso de laxantes antracénicos y melanosis coli, utilizando el análisis de focos de criptas aberrantes como herramienta adicional de investigación. La frecuencia media de focos de criptas aberrantes fue mayor en pacientes con cáncer sigmoidal (0,24/cm²) que en aquellos con enfermedad diverticular (0,10/cm²) y no guardaba relación con el estreñimiento, uso de laxantes o presencia de melanosis coli. En este estudio se descartó la hipótesis de una relación causa efecto del cáncer colorrectal con la constipación, uso de laxantes antracénicos y melanosis coli⁽⁴³⁾.

Cáncer colorrectal

En estudios experimentales realizados en 1993, se analizaron los efectos de los senósidos en la proliferación celular del epitelio del íleo y del intestino grueso, en ratas *in vivo*. La proliferación celular se determinó mediante la técnica de marcación BrdUrd, después de 2, 6 y 12 semanas de tratamiento continuo. Ninguno de los laxantes empleados (bisacodilo, senósidos, picosulfato de sodio y lactulosa) provocó un incremento de la proliferación celular determinada por las técnicas empleadas y permaneció constante el patrón proliferativo a lo largo de las criptas. El autor concluyó que los laxantes de contacto no tienen influencia sobre la proliferación del colon y no deberían ser considerados como sustancias promotoras de tumores⁽⁴⁸⁾.

Posteriormente surgió otro artículo que describió que la dantrona y el senósido A indujeron una significativa proliferación celular en el intestino de ratas F344 machos, tras su administración oral durante 7 días. Este efecto era dependiente de la concentración y ocurría en la totalidad del epitelio intestinal.

Significativamente, en el mismo estudio se señaló que la 1-hidroxiantraquinona inducía una ligera proliferación del epitelio en el ciego y el colon rectal, con muy poca o nula citotoxicidad ⁽⁴⁹⁾.

Uno de los investigadores del Estudio Melbourne del Cáncer Colorrectal, señaló en 1993 que el análisis de los pacientes que usaban laxantes, agrupados según el tipo de laxante usado, permitía establecer que el uso previo de laxantes hidroxiantracénicos tampoco estaba asociado a riesgo de cáncer colorrectal ⁽⁴⁵⁾.

Otro estudio, realizado en ratas tratadas durante dos años con un extracto de sen purificado y que fue administrado a través del agua de bebida, se centró en la posible carcinogenicidad de este producto, otorgando especial énfasis a las alteraciones gastrointestinales. El examen histopatológico del tracto gastrointestinal, hígado, cápsulas suprarrenales y otros tejidos con anomalías, no indicó diferencia en la incidencia de lesiones neoplásicas, permitiendo concluir que no existía relación entre la administración a largo plazo de un extracto de sen y la aparición de tumores gastrointestinales o de otra índole en la rata ⁽³²⁾.

Otro estudio de carcinogenicidad y de toxicidad diseñó un tratamiento de ratas con 0, 25, 100 y 300 mg/kg/día de extracto de frutos de sen durante 104 semanas. En los resultados obtenidos se pudo comprobar que la hiperplasia en el colon y el ciego era mínima o escasa. No se observaron cambios neoplásicos asociados al tratamiento con sen en ninguno de los órganos. Basados en sus resultados los autores concluyeron que el sen no es carcinogénico en ratas, incluso después de una administración diaria durante dos años en dosis de hasta 300 mg/kg/día ⁽²¹⁾.

En el Estudio Melbourne del Cáncer Colorrectal, que incluyó 685 casos de cáncer colorrectal y 723 controles, se encontró que el estreñimiento crónico autorreportado era más común entre los casos de cáncer que en los controles. Fue descartada la constipación como un factor de riesgo de cáncer intestinal, al incluir factores de riesgo dietético previamente determinados, indicando que la dieta estaba asociada con el riesgo de cáncer de intestino grueso, pero no el estreñimiento. Se estableció una mayor relación con aquellos que consumían mayores cantidades de grasa. Este estudio concluyó que es improbable que la constipación crónica, la diarrea y la frecuencia y consistencia de movimien-

tos intestinales, así como el uso de laxantes, sean factores etiológicos en el desarrollo de cáncer colorrectal ⁽⁴⁵⁾.

Un estudio retrospectivo realizado en 2.277 pacientes incluidos mediante colonoscopia, se orientó a determinar si el uso de laxantes y la existencia de melanos coli, diagnosticada endoscópicamente, eran factores de riesgo de neoplasia colorectal. Los resultados indicaron que no había aumento de la tasa de cáncer colorrectal en los pacientes que usaban laxantes ni en aquellos con melanos coli. Sin embargo, había una asociación bastante significativa entre la aparición de adenomas colorrectales y uso de laxantes. El riesgo relativo de desarrollo de adenoma en pacientes con melanos coli era de 2,19. Teniendo en cuenta que los pólipos pueden ser diagnosticados más fácilmente en la mucosa oscura de pacientes con melanos coli, concluyeron que el riesgo de 2,19 parecía estar relacionado más con un riesgo generalizado de ingesta de laxantes que con un grupo especial de laxantes que contengan derivados hidroxiantracénicos ⁽⁴⁶⁾.

Un estudio prospectivo realizado en la Universidad Erlangen (Alemania), investigó el riesgo del uso de laxantes ahidroxiantracénicos en el desarrollo de adenomas colorrectales o carcinomas. Se incluyeron un total de 202 pacientes con diagnóstico reciente de carcinoma colorrectal, 114 pacientes con pólipos adenomatosos y 238 pacientes controles sin neoplasia colorrectal. El uso de preparaciones de laxantes hidroxiantracénicos fue establecido en una entrevista estándar y la existencia de melanos coli visible endoscópicamente o al microscopio se estudió por examen histopatológico. No se halló un riesgo estadísticamente significativo para el uso de laxantes hidroxiantracénicos en el desarrollo de adenomas colorrectales o carcinomas. La presencia de melanos coli macroscópica o microscópica no fue un factor de riesgo significativo para el desarrollo de adenomas o carcinomas. Los autores concluyeron que ni el uso de laxantes hidroxiantracénicos, incluso a largo plazo, ni la melanos coli, estaban asociados con un riesgo significativo de desarrollo de adenoma colorrectal o carcinoma ⁽⁴⁷⁾.

Mutagenicidad, genotoxicidad

La mutagenicidad de preparaciones de sen y de sus heterósidos fue investigada por Sandnes *et al.* ⁽⁸⁾, usando diferentes cepas de *Salmonella typhimurium*. Los extractos de fruto y de hoja de sen

mostraron una débil actividad en algunas cepas (TA97a, TA100 y TA102). Los heterósidos de sen fueron inactivos en todas las cepas, excepto por un ligero pero significativo aumento en la frecuencia de mutación en TA102. Compuestos no identificados en las preparaciones de sen contribuyeron a una mutagenicidad baja pero biológicamente significativa y dosis dependiente (mayor en la cepa TA98). La débil o ausente actividad de las antraquinonas libres en las cepas de *Salmonella* ensayadas, indica que la mutagenicidad no puede ser atribuida sólo al contenido en derivados hidroxiantracénicos de estos materiales vegetales.

Antes, en 1990, se había demostrado usando diversas hidroxiantraquinonas estructuralmente relacionadas, que la genotoxicidad depende de ciertos requerimientos estructurales ⁽¹²⁾. En *Salmonella*, la mayoría de los compuestos ensayados fueron mutagénicos con la cepa TA1537, pero solo las hidroxiantraquinonas con un grupo hidroximetilo tales como lucidina (1,3-dihidroxi, 2-hidroximetil-antraquinona) y aloe-emodina fueron activas en otras cepas. En células V79 fueron mutagénicas sólo aquellas con 2 grupos hidroxilo en las posiciones 1 y 3, tales como 1,3-dihidroxiantraquinona, purpurina, y emodina, o aquellas con cadena lateral hidroximetilo (lucidina y aloe-emodina).

Otros estudios de genotoxicidad han sido realizados por varios laboratorios con fruto de sen, extracto de sen, senósidos, reina y aloe-emodina. Los tres primeros no aumentaron la frecuencia de mutación en los siguientes tests: sistemas bacterianos (test de mutación reversa en *Salmonella* y/o test de mutación en *Escherichia coli*), cultivos de células de mamífero (test de la hipoxantina guanina fosforibosil transferasa; test de linfoma en ratón; test de aberración cromosómica con células de ovario de hamster chino); médula ósea (test de micronúcleos; test de aberración cromosómica); células de melanoblastos de roedores (test de la mancha en ratón). La aloe-emodina mostró efectos mutagénicos *in vitro* en el test de aberración cromosómica con células del ovario de hamster chino, y en el test de la *Salmonella*. En estudios *in vivo*, en el test de micronúcleos con células de médula ósea de ratón NMRI, test de aberración cromosómica con células de médula ósea de ratas Wistar y otros, no se hallaron índices de actividad mutagénica para aloe-emodina.



FIGURA 3. *Cassia senna*. Foto: B. Vanaclocha.

La relevancia de la ausencia de potencial mutagénico en sistemas de test *in vivo* fue reforzada por el hecho que la aloe-emodina podría ser hallada en el plasma sanguíneo después de una administración oral de sen ⁽¹⁰⁾.

Extractos de sen han sido definidos como no mutagénicos, además de comportarse como inhibidores de la mutagenicidad inducida por benzopirenos, shamma, aflatoxina B1 y metil-metanosulfonato en el ensayo de reversión AMES histidina usando la cepa de prueba de *Salmonella typhimurium* TA98 ⁽⁵⁰⁾.

La determinación del perfil de genotoxicidad de productos del sen, particularmente emodina y aloe-emodina a la luz de otros datos de metabolismo en animales y humanos o estudios cinéticos, ensayos clínicos en humanos y estudios de carcinogenicidad, no sostienen la afirmación de que los medicamentos laxantes elaborados con derivados de sen signifiquen un riesgo genotóxico en humanos cuando son consumidos de acuerdo a las condiciones de prescripción ⁽⁵¹⁾.

Antracénosidos de *Cassia angustifolia* y *C. fistula* fueron investigados en cuanto a su capacidad de inducir un efecto clastogénico en células de médula ósea de ratones albinos suizos. La exposición oral a diferentes dosis de derivados hidroxiantracénicos y las cantidades equivalentes de hoja y fruto de sen, no inducen un número significativo de aberraciones cromosómicas o de células aberrantes. Esto confir-

ma el concepto de que el senósido B y la reina son sólo débilmente genotóxicos⁽⁹⁾.

Ensayos de genotoxicidad *in vivo* de extractos de sen analíticamente bien caracterizados, han demostrado que tras la administración de una dosis oral de 2.000 mg/kg de extracto de sen a ratones NMRI de ambos géneros, equivalente a 119 mg/kg de potencial reina, 5,74 mg/kg de potencial álco-emodina y 0,28 mg/kg de potencial emodina, no se provocaba un aumento de los niveles de micronúcleos en células de médula ósea. La actividad clastogénica del extracto de sen observada *in vitro*, no pudo ser confirmada en el ensayo de micronúcleos. Los autores de este estudio concluyeron que no hay indicación que demuestre de modo suficiente que existe un riesgo de genotoxicidad para los pacientes que consumen laxantes a base de sen⁽⁵²⁾.

Conclusión

A modo de resumen, este análisis establece que:

1. No existen evidencias convincentes de que el uso crónico produzca una alteración estructural y/o funcional de los nervios entéricos o del músculo liso intestinal.
2. No existe relación entre la administración prolongada de extractos de sen y la aparición de tumores gastrointestinales o de otra índole en la rata.
3. El sen no es carcinogénico en ratas, incluso después de una administración diaria durante dos años de dosis de hasta 300 mg/kg/día.
4. La evidencia de la que se dispone en la actualidad no demuestra que exista un riesgo de genotoxicidad para los pacientes que consumen laxantes a base de sen.

Dirección de contacto

Miguel A. Morales S.

Programa de Farmacología Molecular y Clínica, I.C.B.M.
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Av. Independencia, 1027
Santiago (Chile)
mmorales@med.uchile.cl

Luis Ignacio Bachiller Rodríguez

Pl. América, 2 - 9° L
33005 Oviedo
bachi@fitoterapia.net

Referencias bibliográficas

1. Knopf H, Braemer-Hauth M, Melchert HU, Thefeld W. Ergebnisse der nationalen Untersuchungs-Surveys zum Laxantiengebrauch. Bundesgesundheitsbl 1995; 38: 459-67.
2. Sweeney M. Constipation. Diagnosis and treatment Home Care Provid 1997; 2(5):250-5.
3. Tramonte SM, Brand MB, Mulrow CD, Amato MG, O'Keefe ME, Ramirez G. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. J Gen Intern Med 1997; 12 (1):15-24.
4. De Witte P. Metabolism and pharmacokinetics of anthranoids. Pharmacology 1993;47 Suppl 1:86-97.
5. Lemli J. Metabolism of sennosides overview. Pharmacology 1988; 36 (Suppl 1):126 128.
6. Mengers U, Mitchell J, McPherson S, Gregson R, Tigner J. A 13 week oral toxicity study of senna in the rat with an 8-week recovery period. Arch Toxicol 2004; 78:269 275
7. Hietala P, Marvola M, Parviainen T, Lainonen H. Laxative potency and acute toxicity of some anthraquinone derivatives, senna extracts and fractions of senna extracts. Pharmacol Toxicol 1987; 61(2):153-6.
8. Sandnes D, Johansen T, Teien G, Ulsaker G. Mutagenicity of crude senna and senna glycosides in *Salmonella typhimurium*. Pharmacol Toxicol 1992; 71(3 Pt 1): 165-72.
9. Mukhopadhyay MJ, Saha A, Dutta A, De B. Y Mukherjee A. Genotoxicity of sennosides on the bone marrow cells of mice. Food and Chemical Toxicology 1998; 36: 937-940.
10. Heidemann A, Miltenburger HG, Mengers U. The genotoxicity status of senna. Pharmacology 1993; 47(Suppl 1):178 186.
11. Mereto E, Ghia M, Brambilla G. Evaluation of the potential carcinogenic activity of Senna and Cascara glycosides for the rat colon. Cancer Lett 1996; 101(1): 79-83.
12. Westendorf J, Marquardt B, Poginski M, Dominiak J, Schmidt H, Marquardt H. Genotoxicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones. Mutat Res 1990; 240: 1 12.
13. Mori H, Yoshimi N, Iwata H, Mori Y, Hara A, Tanaka T, Kawai K. Carcinogenicity of naturally occurring 1-hydroxyanthraquinone in rats: induction of large bowel, liver and stomach neoplasms. Carcinogenesis 1990; 11: 799-802.
14. Siegers CP, Von Hertzberg-Lottin E, Otte M, Schneider B. Anthranoid laxative abuse a risk for colorectal cancer? Gut 1993; 34: 1099-1101.
15. Fioramonti J, Staumont G, Garcia-Villar R, Bueno L. Effect of sennosides on colon motility in dogs. Pharmacology 1988; 36 (Suppl 1): 23 30.
16. Geboes K, Spiessens C, Nijs G, de Witte P. Anthranoids and the mucosal immune system of the colon. Pharmacology 1993; 47 Suppl 1:49-57.
17. Leng-Peschlow E. Sennoside-induced secretion and its relevance for the laxative effect. Pharmacology 1993; 47 (Suppl 1): 14 21.
18. Mengers U. Reproductive toxicological investigations with sennosides. Arzneimittel-Forschung/Drug Res 1986; 36:1355 1358.
19. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives. Med Sci Monit 2000; 6(3):618-28.

20. Mengs U. Toxic effects of sennosides in laboratory animals and *in vitro*. *Pharmacology* 1988; 36(Suppl 1):180-187.
21. Mitchell JM, Mengs U, McPherson S, Zijlstra J, Dettmar P, Gregson R, Tigner JC. An oral carcinogenicity and toxicity study of senna (Tinnevely senna fruits) in the rat. *Arch Toxicol* 2006; 80(1): 34-44.
22. Rudolph RL, Mengs U. Electron microscopical studies on rat intestine after long-term treatment with sennosides. *Pharmacology* 1988; 36(Suppl 1): 188-193.
23. Dufour P, Gendre P. Long-term mucosal alterations by sennosides and related compounds. *Pharmacology* 1988; 36 (Suppl 1):194-202.
24. Kiernan JA, Heinicke EA. Sennosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse. *Neuroscience* 1989; 30: 837-842.
25. Yang K, Fan K, Mengs U, Lipkin M. Effects of sennosides and nonanthranoid laxatives on cytochemistry of epithelial cells in rat colon. *Pharmacology* 1993; 47 Suppl 1:196-204.
26. Mengs U, Rudolph RL. Light and electron-microscopic changes in the colon of the guinea pig after treatment with anthranoid and non-anthranoid laxatives. *Pharmacology* 1993; 47(Suppl 1): 172-177.
27. Smith B. Effect of irritant purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse. *Gut* 1968; 9:139-143.
28. Smith B. Pathology of cathartic colon. *Proc R Soc Med* 1972; 65(3): 288.
29. Steer HW, Colin-Jones DG. Melanosis coli: studies of the toxic effects of irritant purgatives. *J Pathol* 1975; 115(4): 199-205.
30. Riemann JF, Schmidt H, Zimmermann W. The fine structure of colonic submucosal nerves in patients with chronic laxative abuse. *Scand J Gastroenterol.*15(6):761-8.
31. Riemann JF, Schmidt H. (1982) Ultrastructural changes in the gut autonomic nervous system following laxative abuse and in other conditions. *Scand J Gastroenterol* 1980; 17(Suppl 71): 111-124.
32. Lyden-Sokolowski A, Nilsson A, Sjöberg P. Two-year carcinogenicity study with sennosides in the rat: Emphasis on gastro-intestinal alterations. *Pharmacology* 1993; 47(Suppl 1): 209-215.
33. Wald A. Is chronic use of stimulant laxatives harmful to the colon? *J Clin Gastroenterol* 2003; May-Jun; 36(5):386-9.
34. 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.
35. Radaelli F, Meucci G, Imperiali G, Spinzi G, Strocchi E, Terruzzi V, Minoli G. 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* 2005; 100(12): 2674-2680.
36. Walker NI, Bennett RE, Axelsen RA. Melanosis coli. A consequence of anthraquinone-induced apoptosis of colonic cells. *Am J Pathol* 1988; 131: 465-476.
37. Spiessens C, de Witte P, Geboes K, Lemli J. Experimental induction of pseudomelanosis coli by anthranoid laxatives and non-anthranoid laxatives. *Pharm Pharmacol Lett* 1991; 1:1-3
38. Nusko G, Schneider B, Ernst H, Wittekind C, Hahn EG. Melanosis coli - a harmless pigmentation or a precancerous condition? *Z Gastroenterol.* 1997; 35(5): 313-8.
39. Nusko G, Schneider B, Müller G, Kusche J, Hahn EG. Retrospective study on laxative use and melanosis coli as risk factors for colorectal neoplasia. *Pharmacology* 1993; 47(Suppl 1):234-241.
40. 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.
41. van Gorkom BA, Karrenbeld A, van der Sluis T, Zwart N, de Vries EG, Kleibeuker JH. Apoptosis induction by sennoside laxatives in man; escape from a protective mechanism during chronic sennoside use? *J Pathol* 2001 Aug; 194(4): 493-9.
42. 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; 44(11): 2226-30.
43. Nascimbeni R, Donato F, Ghirardi M, Mariani P, Villanacci V, Salerni B. Constipation, anthranoid laxatives, melanosis coli, and colon cancer: a risk assessment using aberrant crypt foci. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(8):753-7.
44. 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; 12 (6-7): 501-5.
45. Kune GA. Laxative use not a risk for colorectal cancer: data from the melbourne colorectal cancer study. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 140-143.
46. Siegers CP. Anthranoid laxatives and colorectal cancer. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 229-231.
47. Nusko G, Schneider B, Wittekind Ch, Hahn EG. Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study. *Gut* 2000; 46: 651-655.
48. Geboes K, Nijs G, Mengs U, Geboes KPJ, Van Damme A, de Witte P. Effects of contact laxatives on intestinal and colonic epithelial cell proliferation. *Pharmacology* 1993; 47(Suppl 1):187-195.
49. Toyoda K, Nishikawa A, Furukawa F, Kawanishi T, Hayashi Y, Takahashi M. Cell proliferation induced by laxatives and related compounds in the rat colon. *Cancer Lett*; 1994 83: 43-49.
50. Al Dakan AA., al-Tuffail M. y Hannan MA. Cassia senna inhibits mutagenic activities of benzo[a]pyrene, aflatoxin B1 shamma and methyl methanesulfonate *pharmacol Toxicol* 1995; 77(4): 288-292.
51. Brusick D, Mengs U. Assessment of the genotoxic risk from laxative senna products *Environ Mol Mutagen* 1997; 29 (1):1-9.
52. Mengs U, Grimminger W, Krumbiegel G, Schuler D, Silber W, Völkner W. No clastogenic activity of a senna extract in the mouse micronucleus assay. *Mutat Res* 1999; 444: 421-426.