

INTRODUCCIÓN

La especialidad farmacéutica “Jarabe del Dr. Manceau” está registrada en España desde 1927, primeramente como Especialidad extranjera y ya en 1966 se obtuvo la Autorización de comercialización en base a un registro nacional..

En 1982 se solicitó su clasificación como especialidad farmacéutica publicitaria. (EFP) ya que su fórmula cumple los requisitos exigidos para ser clasificada como tal, pues está indicada para el tratamiento de una patología leve (estreñimiento) y los aspectos de seguridad y buena tolerancia han sido más que suficientemente contrastadas durante la dilatada vida del producto.

Su fórmula constituida por extracto de sen de Palta, extracto de manzanas y extracto de Cilandro, junto con una apreciable cantidad de sacarosa (768mg por ml) le confieren la propiedad laxante que le es característica. Esta propiedad se debe en gran parte a la acción del sen de Palta, laxante natural clásico, pero esta acción está suavizada por la acción del extracto de manzanas, cuya pectinas, junto con el azúcar del jarabe, forman un gel que absorbe agua, adquiriendo una consistencia viscosa en el medio alcalino intestinal y ejerciendo una acción emoliente y protectora de la mucosa, con lo que se consigue que la acción laxante de sen sea mas suave y regular reduciendo los espasmos.

En los casos de falta de volumen fecal, muy frecuentes en la administración actual, el gel formado por la pectina, el azúcar y el agua en el medio alcalino proporciona Volumen, con lo que se facilita el inicio del peristaltismo, produciéndose una lubricación del bolo fecal que facilita la expulsión.

El extracto de cilantro, con sus características propiedades carminativas, coadyuva a la acción, favoreciendo los movimientos intestinales.

En la actualidad se considera que el bajo contenido en fibra de la dieta es una de las causas principales de estreñimiento, junto con la falta de ejercicio y el estrés. Por lo tanto, en teoría, el tratamiento del estreñimiento debería ser la eliminación de estos factores, lo que haría innecesario el tratamiento con laxantes.

Sin embargo tras una revisión crítica de la epidemiología del estreñimiento, se llega a la conclusión de que éste trastorno no es una enfermedad solamente típica de nuestra civilización y de que la falta de fibra en la dieta se ha sobrevalorado como causante del estreñimiento (1). Esta conclusión se apoya en los resultados de varios estudios. Por ejemplo, algunos autores que compararon las dietas de mujeres con y sin estreñimiento, no encontraron diferencias en su composición (2,3). El análisis retrospectivo de 20 publicaciones dedicadas a evaluar el efecto del salvado en pacientes con y sin estreñimiento mostró que, aunque el suplemento de salvado incrementó el peso de las heces y aceleró el tránsito intestinal en ambos grupos, estos efectos fueron menos pronunciados en pacientes con estreñimiento que aquellos que no lo padecían (4)

El conseguir variar de forma significativa un hábito dietético es muy difícil de llevar a la práctica y a veces, aún consiguiéndolo, los resultados obtenidos no son tan satisfactorios como era de esperar.

Generalmente, el médico recomienda a los pacientes con estreñimiento crónico el seguir una serie de medidas generales como son: hacer mas ejercicio físico, tomar mucho líquido y regular el momento de la defecación. Aunque son medidas higiénicas generales, el valor real de éstas recomendaciones es cuestionable ya que en algunas publicaciones revisadas no se observan diferencias en la ingesta de líquidos entre pacientes con o sin estreñimiento (3). Aunque una depleción de líquidos puede reducir el peso de las heces (5) no hay evidencias de que la mayor ingesta de líquidos tenga un efecto positivo (6,7) ya que la regulación del balance hídrico se realiza por los riñones y o por las heces.

En cuanto a la influencia de la actividad física sobre los movimientos intestinales, hay disponible poca experiencia. Varones sanos tenían heces con un 20% de peso más alto durante periodos en que realizaban un ejercicio físico, que cuando llevaban una vida sedentaria.(8)

En un estudio cuidadosamente diseñado y controlado, en sujetos sanos, el ejercicio no afectó a los parámetros intestinales en cuanto a peso de las heces, frecuencia, contenido en agua o tiempo de tránsito (9,10). En pacientes con intestino irritable el tiempo de tránsito en colon tras una comida, se redujo a causa de la actividad física (11). No se ha encontrado ninguna referencia a investigaciones sobre la influencia de la actividad sobre el peso de las heces o duración del tránsito en pacientes con estreñimiento.

El masaje colónico es otro método que también se recomienda aunque su efecto no ha demostrado ser significativo (12). Es decir, las medidas generales no han demostrado ser eficaces o su eficacia está todavía por demostrar.

Por lo tanto, los casos graves de estreñimiento requieren un tratamiento farmacológico con laxantes. Al ser un trastorno de la movilidad del colon, el criterio para seleccionar un laxante, es que su acción sea específica sobre el colon, no afecte a los tramos gastrointestinales superiores y que restaure la motilidad normal en el intestino grueso.

El extracto de sen, principal componente de la fórmula, cumple estas tres condiciones. El sen es un profármaco natural y el metabolito responsable de su acción laxante no se libera hasta que alcanza el intestino grueso por lo que posee una acción específica sobre la motilidad del intestino. El componente secretor, no deseado, común con otros laxantes se controla ajustando adecuadamente la dosis a las necesidades de cada paciente, con el fin de evitar que tengan un alto contenido en agua.

Si la dosis se ajusta adecuadamente no hay que temer que el uso de sen, aún durante periodos prolongados, pueda conducir a pérdida de electrolitos, habituación u otros efectos adversos.

Adicionalmente, en grupos especiales de población como son niños, ancianos y mujeres embarazadas, el sen, suavizado por los otros componentes de la fórmula, es un laxante de elección por su seguridad y buena tolerancia.

Así, en una revisión de la literatura sobre la utilización del sen durante el embarazo, entre los laxantes del grupo de los antranoides al cual pertenece, el sen se considera muy seguro (13,14,15). La FDA americana coloca al sen en la categoría B₁ en cuanto a su influencia sobre el embarazo. En la práctica clínica, los laxantes del sen se emplean frecuentemente durante el embarazo.

Una revisión de estudios que en total evalúan 937 mujeres embarazadas tratadas con preparaciones de sen (16-25), muestra que el producto es eficaz como laxante, está prácticamente desprovisto de efectos secundarios y no es perjudicial para el embarazo o para el feto. Entre las pacientes se incluyen mujeres con embarazo de alto riesgo (23,24,25). También se ha recomendado el uso profiláctico de dosis mínimas de sen durante el embarazo (26). El hecho de que los glucósidos antranoides del sen no sean absorbidos en absoluto y que sus metabolitos liberados en el intestino grueso sean absorbidos en muy pequeñas cantidades, hacen que este laxante no produzca efectos sistémicos.

Otro aspecto que se ha considerado es la aplicación del sen en el estreñimiento que aparece con mucha frecuencia después del parto. El problema radica en la transmisión del fármaco o sus metabolitos al lactante, a través de la leche materna. Parece ser que los diferentes autores no se ponen de acuerdo en este punto. Así Illingworth(27) cree que algunos bebés desarrollan diarrea y cólico cuya única causa aparente sería que sus madres están tomando laxantes de sen. Otros autores (28-32) apoyan esta creencia.

Sin embargo en otros estudios clínicos con un total de 300 mujeres evaluadas, no se evidenció que el sen administrado a las madres tuviese influencia sobre las heces de los bebés (33-36). Este resultado fue comprobado de forma más convincente en el único estudio ciego controlado con placebo (126 tratados con sen, 155 tratados con placebo). Las diferencias observadas en las heces de los bebés no estaban relacionadas con el tratamiento con sen (37).

Varios de los estudios realizados para buscar principios activos en la leche son muy antiguos y por lo tanto poco significativos, ya que su metodología no es muy específica y poco sensible. Pero Faber y Col. (38,39) han publicado un estudio basado en un método HPLC altamente sensible, hasta 1mg/ml, para la detección del principal metabolito senósido en la leche. Aunque muchas muestras contenían trazas de sen, las concentraciones de las mismas (hasta 27ng/ml) estaban muy por debajo de la requerida para producir el efecto laxante, y de hecho, la consistencia de las heces de los bebés alimentados por madres tratadas con sen no difirió de la de los bebés no alimentados con lactancia natural.

Adicionalmente, la observación clínica de niños y los estudios analíticos de leche materna conducen a la conclusión de que el tratamiento de madres lactantes con sen no conlleva el riesgo de producir efecto laxante en el bebé.

En cuanto al problema de la habituación, tan relacionado con el uso prolongado de laxantes, se ha demostrado que a niveles de dosis bajos, solamente los necesarios para inducir el ablandamiento de las heces, no se produce habituación, ya que ésta está en parte relacionada con la pérdida prolongada de agua y electrolitos que acompañan a la diarrea.

Por lo tanto, si el laxante se administra a las dosis recomendadas, suficientes para ablandar las heces pero no para producir diarrea, no hay que esperar que se necesiten incrementos de la dosis para conseguir la eficacia.

Otra posible causa de habituación es la lesión específica del intestino que puede aparecer independientemente de la pérdida de electrolitos y que se produce como consecuencia del daño causado al plexo nervioso intramural. En los estudios realizados para comprobar este punto, tanto preclínicos como clínicos, no se han encontrado evidencias que sugieren que el sen tenga ningún efecto perjudicial sobre las estructuras del colon. Sin embargo, dada la dificultad para obtener la historia real de los pacientes en lo que respecta al abuso de laxantes en el caso de abusos prolongados, es muy difícil y casi imposible asegurar este punto.

Otro aspecto a considerar cuando se evalúa un laxante de sen es la "pseudomelanosis coli" (melanosis falsa del colon), fenómeno que afecta al colon proximal y se asocia frecuentemente con los laxantes antranoides. No obstante hay que señalar que se requieren al menos 4 meses de consumo continuo del laxante con antranoide antes de que se observe este fenómeno, que no aparece en todos los pacientes. La pigmentación intestinal que se observa desaparece al cabo de 5 a 15 días en la mayor parte de los pacientes (40-43). Aunque, históricamente este fenómeno se ha achacado a los antranoides, actualmente se cuestiona éste dato, pues en estudios en animales se ha producido también con otros laxantes.

CONCLUSIONES

El sen es un laxante natural, utilizado por muchas civilizaciones a lo largo de la historia. Su asociación con el extracto de manzana y el extracto de cilantro en la especialidad “Jarabe del Dr. Manceau”, le confiere a la misma sus propiedades laxantes suaves y una acción regular, que lo hace especialmente indicado en personas sensibles como niños, ancianos, embarazadas etc.

El aspecto de seguridad está bien determinado, como lo demuestra el hecho de estar considerada Como “Especialidad farmacéutica publicitaria”.

Aunque hay experiencia clínica muy positiva respecto a la no producción de hábito en los pacientes que lo toman de forma crónica si se respetan las dosis recomendadas, parece oportuno incluir en el prospecto, que va dirigido al paciente, la recomendación general de no prolongar el tratamiento sin consultar con el médico. En efecto, esta recomendación está reflejada en el prospecto, limitándose la automedicación a 7 días.

Por último hay que señalar que no se han recibido notificaciones de reacciones Adversas en relación con la especialidad, ni directamente en el laboratorio ni a través del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Referencias bibliográficas

- 1.- Sonnenberg A, Sonnenberg GS: Epidemiologie der Obstipation; in Müller-Lissner, Akkermans LMA (eds): Chronische Obstipation und Stuhlinkontinenz. Berlin, Springer 1989, pp 141-156
- 2.- Preston DM, Lennard-Jones JE: Severe Chronic idiopathic constipation of young women: "Idiopathic slow transit constipation". Gut 1986; 27:41-48
- 3.- Klauser A, Peyerl C, Schindlbeck N, Müller-Lissner S: Obstipierte unterscheiden sich nicht von Gesunden hinsichtlich Ernährung und Körperlicher Aktivität (abstract). Z Gastroenterol 1990; 28: 494
- 4.- Müller-Lissner SA: Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: A meta analysis. Br Med J 1988; 296: 615-617
- 5.- Klauser A, Beck A, Schindlbeck N, Müller-Lissner S: Dursten beeinflusst die Colonfunktion bei Probanden (abstract). Z Gastroenterol 1990; 28: 493
- 6.- Nothnagel H: Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Darmes. Berlin, Hirschwald, 1984, p 77.
- 7.- Fowler CC, Hawk PB : Studies on water drinking. J Exp Med 1910; 12: 388-410

- 8.- Coenen C, Schmidt G, Wegener M, Hoffmann S, Wedmann B: Beeinflusst Körperliche Aktivität den oro-analen Transit? – Eine propektive, Kontrollierte Studie (abstract). Z Gastroenterol 1990; 28: 469
- 9.- Bingham SA, Cummings JH: Effect of exercise and physical fitness on large intestinal function. Gastroenterol 1989; 97: 1389-1399
- 10.- Bingham SA: Does exercise affect large gut function? J Hum Nutr Diet 1991; 4: 281-285
- 11.- Holdstock DJ, Misiewicz JJ, Smith T, Rowlands EN: Propulsion (mass movements) in the human colon and its relationship to meals and somatic activity. Gut 1970; 11: 91-99
- 12.- Klauser A, Gehrke A, Schindlbeck N, Müller-Lissner S: Beeinflusst colonmassage die Colonfunktion? (abstract). Z. Gastroenterol 1990; 28: 494
- 13.- Burgess DE: Constipation in Obstetrics: in Jones FA, Godding EW (eds): Management of Constipation. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1972, pp 176-188
- 14.- Spielmann H, Steinhoff R: Taschenbuch der Arzneimittel verordnung in Schwangerschaft und Stillperiode. Stuttgart, Fischer, 1990
- 15.- Godding EW: Bowel function and dysfunction. 4. Chemical laxatives. Pharm J, February 1984; pp 168-169

- 16.- Herland AL, Lowenstein A: Physiologic rehabilitation of the constipated colon in pregnant women. Q Rev Surg 1957; 14: 196-202
- 17.- Greenhalf JO, Leonard HSD: Laxatives in the treatment of constipation in pregnant and breast-feeding mothers. Practitioner 1973; 210: 259-263
- 18.- Wager HP, Melosh WD: The management of constipation in pregnancy. Q Rev Surg 1958; 15: 30 – 34
- 19.- Scott RS: Management of constipation in obstetrics: A clinical report on 592 cases. West Med 1965; 6: 342 – 344
- 20.- Girotti M, Hauser GA: Therapie der Obstipation in der Schwangerschaft und bei gynäkologischen Patientinnen. Ther Umsch 1971; 28: 490 –493
- 21.- Mahon R, Palmade J: Traitement de la constipation chez la femme enceinte. Gaz Med Fr 1974; 81: 3259 – 3260
- 22.- Gram U: Bedeutung der normalen Darmtätigkeit während der Schwangerschaft. Med Welt 1969; 20: 2613 –2615.
- 23.- Kalstein A: Zur Behandlung der Schwangerschafts- und Wochenbettobstipation. Fortschr Med 1969; 87: 723
- 24.- Roth OA: Therapeutische Beobachtungen bei Obstipation. Med Welt 1969; 20: 536 – 537

- 25.- Bauer H: Behandlung der Obstipation mit Laxariston^R in der Gynäkologischen Praxis. Ther Gegenwart 1977; 116: 2305 – 2312
- 26.- Burgess DE: Constipation in obstetrics: in Jones FA, Godding EW (eds): Management of Constipation. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1972, pp 176 – 188
- 27.- Illingworth RS: Abnormal substances excreted in human milk. Practitioner 1953; 171: 533 – 538
- 28.- Wager HP, Melosh WD: The management of constipation in pregnancy. Q Rev Surg 1958; 15: 30 – 34
- 29.- Scott RS: Management of constipation in obstetrics: A clinical report on 592 cases. West Med 1965; 6: 342 – 344
- 30.- Kasdon SC, Morentin BO: The management of puerperal constipation with a senna preparation. J Int Coll Surg 1959; 31: 455 – 458
- 31.- Suarez J, Castillo AG, Shepard J: The use of a new standardized senna derivate in the management of puerperal constipation. Int Rec Med 1960; 173: 639 – 642
- 32.- Monias MB: Standardized senna concentrate in postpartum bowel rehabilitation. Md State Med J 1966; 15: 32 – 33

- 33.- Duncan AS: Standardized senna as a laxative in the puerperium. A clinical Assessment. Br Med J 1957; 1: 439 – 441
- 34.- Baldwin WF: Clinical studie of senna administration to nursing mothers: Assessment of effects on infart bowel habits. Can Med Assoc J 1963; 89: 566 – 568
- 35.- Dubecq J-P, Palmade J: Étude clinique de l'administration de tamarine chez la mère qui allaite. Gaz Med Fr 1974; 81: 5173 - 5175
- 36.- Shelton MG: Standardized senna in the management of constipation in the puerperium. A clinical trial. S Afr Med J 1980; 57: 78 – 80
- 37.- Bucura CJ: Über den Übergang von Arzneistoffen in die Frauenmilch. A Exp Pathol Ther 1907; 4: 398 – 413
- 38.- Faber P, Strenge-Hesse A: Revelance of rhein excretion into breast milk. Pharmacology 1988; 36 (suppl I): 212 – 220
- 39.- Faber P, Strenge-Hesse A: Sennahaltiges Laxans: Übertritt in Muttermilch? Geburtshilfe Frauenheilkd 1989; 49: 958 – 962
- 40.- Bockus HL, Willard JH, Bank J: The etiologic significance of the anthracene laxatives: A report of forty-one cases. A Am Med Assoc 1933; 101: 1 – 6

41.- Speare GS: Melanosis coli: Experimental observations on its production and elimination in twenty-three cases. *Am J Surg* 1951; 82: 631-637

42.- Dubilier LD, Burkhart RC: Melanosis coli with liver involvement. *Ky Med Assoc* 1975; 73: 143 – 146

43.- Badiali D, Marcheggiano A, Pallone S, Paoluzi T, Bausano G, Jannoni C, Materia E, Anzini S, Corazziari E: Melanosis of the rectum in patients with chronic constipation. *Dis colon Rectum*. 1958; 28: 241 – 245

44.- Walker NI, Bennett RE, Axelsen RA: Melanosis coli: A consequence of anthraquinone induced apoptosis of colonic epithelial cells. *Am J Pathol* 1988; 131: 465 – 476.

45.- Russell NJ, Royland JE; McCawley EL: Danthron induced melanosis coli in the guinea pig. *Proc West Pharmacol Soc* 1980; 23: 277 – 280

46.- Spiessens C, DeWitte D, Geboes K, Lemli J : Experimental induction in pseudomelanosis coli by anthranoid laxatives and non- anthranoid laxatives. *Pharm Pharmacol Lett* 1991; 1: 3 – 6.