

DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA Y BIOQUIMICA
FACULTAD DE MEDICINA
GRANADA

ACCION FARMACOLOGICA DE LA CARBENOXOLONA

J. M. FERNANDEZ-FERNANDEZ, J. SANCHO, J. R. TOQUERO,
J. A. GOMEZ-CAPILLA

La carbenoxolona es un triterpeno (la sal sódica del ácido 3-0-carboxipropionil - 11 - oxo - 18 - olean - en 30 - oico), el éster hemisuccínico del ácido glicirretínico (aglicona del ácido glicirrínico) Se presenta como un polvo blanco cristalino y soluble en agua y en grasas (1, 2, 3).

En mamíferos la carbenoxolona se absorbe rápidamente tras la administración oral (3). En el hombre alcanza en sangre dos picos de máxima concentración (60 por ciento de la dosis administrada), debido a su excreción biliar y posterior reabsorción (4). En sangre se encuentra ligada a proteínas plasmáticas en cantidades del 99,9 por ciento, cuando la concentración hemática es de 100 mg/ml (5).

Para ser excretada, en el hombre se conjuga con ácido glucurónico (4), mientras que en la rata se metaboliza a ácido glicirretínico (3).

La toxicidad de este fármaco es relativamente baja. La dosis letal 50 en la rata es: Intravenosa 200 mg./kg. y oral 31 gr./kg. En animales de experimentación carece de efectos teratógenos y cancerígenos (1, 3).

La carbenoxolona es un antiinflamatorio que tiene aproximadamente 1/3 de la actividad de la hidrocortisona cuando se utiliza por vía endovenosa (1). Esta acción no se ve influida por la hipofisectomía y sí por la adrenalectomía, lo que hace pensar que su acción esté mediada por glucocorticoides endógenos (3).

Contrariamente a otros antiflogísticos que agravan o provocan la úlcera gástrica, la carbenoxolona previene su aparición y aumenta su tasa de curación (3).

UTILIZACION EN EL ULCUS GASTRICO

DOLL y col. (6) fueron los primeros en utilizar carbenoxolona como fármaco antiulceroso. Con dosis de 300 mg./día durante cuatr osemanas, encontrando una reducción media del nicho ulceroso del 70 por ciento en el grupo tratado con el fármaco, contra un 30 por ciento en el grupo control. La desaparición radiográfica del nicho ulceroso se observó en once de los treinta pacientes tratados (en los no tratados sólo desapareció en uno de veinte). Apareció edema en un 17 por ciento de los pacientes (único efecto secundario observado). Con un grupo de pacientes mayores de 60 años se observaron idénticos resultados con tres dosis diarias de 75 mg. (7).

Estos resultados han sido confirmados posteriormente por diversos autores, utilizando las mismas y distintas dosis (8, 9, 10). Se acepta hoy día que las dosis inferiores a 300 mg, disminuyen los efectos colaterales, pero también la eficacia. Por tanto las dosis normalmente utilizada es la de 300 mg./día durante una semana y posteriormente 150 mg./día durante cuatro semanas más. Con esta pauta se reducen los efectos colaterales, manteniéndose una curación del 47 por ciento (12 por ciento en el grupo control). Con esta dosificación el único efecto colateral observado es un aumento del peso corporal medio. Prolongando el tratamiento durante 12 semanas con 150 mg./día, el 60 por ciento de las úlceras curan completamente (10).

Otros autores prefieren afrontar los mayores efectos colaterales de la dosis más alta de 300 mg./día, corrigiéndolos con la administración de diuréticos (tiazídicos) (7).

La frecuencia en las recaídas es similar a la de los pacientes curados con otros métodos. Los pacientes con recaídas responden perfectamente a dosis normales del fármaco. Las dosis de mantenimiento de 50 mg./día se han demostrado ineficaces (11).

USD EN LA ULCERA DUODENAL

La carbenoxolona se absorbe en su mayor parte en el estómago, por lo que los comprimidos se mostraban ineficaces en el

tratamiento de la úlcera duodenal, ya que su concentración a este nivel era mínima.

Ha sido construida una cápsula especial que permite la llegada al duodeno de concentraciones elevadas de la droga (12).

La dosificación de cuatro cápsulas de 50 mg./día resulta eficaz (13). Debido a la dificultad para un acercamiento diagnóstico de los resultados terapéuticos en la úlcera duodenal, los hallazgos son contradictorios (14). Los efectos colaterales con las cápsulas duodenales son menores, que con los comprimidos, probablemente por emplearse a dosis más bajas (15).

MECANISMO DE ACCION

Se ha observado una cierta tendencia a disminuir la secreción ácida durante el tratamiento (10). Su acción principal parece ser directa sobre la mucosa gástrica, y posiblemente sea aumentar la secreción de moco, produciendo una espesa barrera que permita la cicatrización de la mucosa bajo ella (16, 17). En este aspecto se ha demostrado que provoca un fuerte aumento de la secreción de moco a nivel gástrico, y particularmente de las hexosaminas, ácido siálico y mucopolisacáridos en general (18).

Por otra parte el uso tópico de carbenoxolona en úlceras y otras lesiones bucales se ha mostrado efectivo (19, 20). Esto hace suponer otras acciones no relacionadas con la secreción de moco.

Se ha mostrado que la carbenoxolona aumenta la vida media de la célula de la mucosa gástrica en un 50 por ciento respecto de los controles. La tasa de descamación es también menor en presencia del fármaco. En mucosa intestinal no aparecen estas acciones (21). Junto a esto se observa una modificación anatomopatológica de la mucosa gástrica, desapareciendo los efectos inflamatorios observados en la úlcera (se reduce el infiltrado polimorfonuclear y se normalizan las características histológicas e histoquímicas del epitelio superficial) (22).

Se ha sugerido, que por su alta excreción biliar la carbenoxolona podría corregir las propiedades irritativas del reflujo biliar al estómago (23).

EFECTOS COLATERALES

La carbenoxolona causa retención de Na^+ y H_2O y una disminución del K^+ sérico. Esto hace que algunos pacientes aumenten su peso corporal, con aparición de edema, hipertensión e hipokaliemia. Estos efectos son especialmente patentes en ancianos con cardiopatías descompensadas. Estos efectos se corrigen rápida y efectivamente con diuréticos tiazídicos y administrando sales de potasio (3).

CHAKRABORTY et al. (24) y DOWNER y col. (4), han demostrado que la carbenoxolona "in vitro" está fuertemente ligada (99,9 por ciento) a proteínas plasmáticas en rata, perro, simios y hombre, y que esta unión con la proteína conlleva un cambio en la conformación de esta última.

Parece ser, por tanto, que el papel de la carbenoxolona en la acción de la aldosterona es el de separar el mineral-corticoide de su proteína de transporte, produciendo de esta forma más aldosterona libre. En general desligaría a todos los corticoides de las proteínas plasmáticas (25, 26).

Posiblemente, como consecuencia de esta potenciación, la secreción de aldosterona disminuiría, por un control feedback (27).

BIBLIOGRAFIA

- 1.—PARKE, D. V.: The Pharmacology and biochemistry of carbenoxolone. Excerpt. Med. Int. Congr. Ser. 379 (North Am. Symp. Carbenoxolone, 1975), 5-20 (1976).
- 2.—VAPAATALO, H., LINDEN, B., METSA-KETELA, T., KANGASALO, M. and LAUSTILOLA, K.: Effect of carbenoxolone on phosphodiesterase and prostaglandin synthetase activities, *Experientia*, 34 (3), 384-385 (1978).
- 3.—GORI, W.: Il carbenoxolone. *Boll. Soc. Ital. Farm. Osp.* 23 (1), 35-50 (1977).
- 4.—DOWNER, H. D., GALLOWAY, R. W., HORWICH, L. and PARKE, D. V.: The absorption and excretion of carboxolone in man. *J. Pharm.* 22: 478 (1970).
- 5.—PARKE, D. V. and LINDUR, W. P.: Metabolism and Excretion of carbenoxolone, and anti-inflammatory drug highly protein bound ta plasma protein. Paper delivered al 25 th F.I.P. Congress. London (1969).
- 6.—DOLL, R., HILL, J. D., HUTTON, C. and UNDERWOOD, D. J.: Clinical trial of triterpenoid liquorice compound in gastric and duodenal ulcer. *The Lancet*, 2: 793 (1962).

- 7.—DOLL, R., LAUGMAN, M. J. S. and SHAWDON, H. M.: Treatment of gastric ulcer with carbenoxolone, antagonist effect of spiro lactone. *But.* 9: 42 (1968).
- 8.—TURPIE, A. G. and THOMPSON, T. M.: Carbenoxolone sodium in the treatment of gastric ulcer with special reference to side-effects. *Gut.*, 5: 59 (1965).
- 9.—GRAHAM, F. O.: The treatment of gastric ulcer carbenoxolone sodium. *Newcastle Med. J.*, 29: 78 (1966).
- 10.—COCKING, I. B. and McCAIG, I. N.: Effect of a low dosage of carbenoxolone sodium gastric ulcer healing and acid secretion. *Gut.*, 10: 219 (1969).
- 11.—MONTGOMERY, R. D., METHA, S. C. and LAWRENCE, I. H.: Carbenoxolone in the long term management of gastric ulcer. *Practitioner*, 202: 398 (1969).
- 12.—GALLOWAY, R.: Development of the duogastrone capsule. In: A Symposium on carbenoxolone sodium, pg. 203. Ed. by Robson and F. N. Sullivan. London, Butterworths (1968).
- 13.—CRAIG, O., HOUT, T., KIMMERLING, J. J. and PARKE, D. V.: *Practitioner*, 199, 109 (1967).
- 14.—CLIFF, J. M. and MILTON-THOMPSON: A double-blind trial of carbenoxolone sodium gastric ulcer healing and acid secretion. *Gut.*, 10: 219 (1969).
- 15.—AMURE, B. O.: Clinical study of duogastrone in treatment of duodenal ulcer. *Gut.*, 2: 171 (1970).
- 16.—DEAFI, A. C. B.: Proximate effect of carbenoxolone in drug-induced lesions of the stomach. In: 11th Symposium on carbenoxolone sodium, pg. 33. Ed. by J. M. Robson and F. M. Sullivan. London, Butterworths (1968).
- 17.—LIPKIN, M. and LUDWIG, W.: Carbenoxolone pretreatment and the production of restraint stress induced erosion in guinea. A Symposium on carbenoxolone sodium, pg. 41. Ed. by J. M. Sullivan. London, Butterworths (1968).
- 18.—GHEORGHIU, T. H., FROTZ, R., KLEIN, H. J. and HUBER, H.: Mechanism of carbenoxolone action. Effect of price and mucosal substances in rat and man. International conference on experimental ulcer. Cologne (1972).
- 19.—JONES, F. A.: Carbenoxolone. *Practitioner*, 195: 698 (1965).
- 20.—SIMPSON, P. M.: Work in an oral surgery unit. *Dent. Heth.*, 6: 47 (1967).
- 21.—LIPKIN, M.: Carbenoxolone sodium and the rate of extrusion of gastric epithelium cells. 4th World Congress of Gastroenterology Copenhagen, Ed. by S. H. Baron and F. M. Sullivan. London, Butterworths (1970).
- 22.—STEER, H. W.: Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *Gut.*, 16: 590 (1975).
- 23.—CAPPER, W. H.: Dyspepsia. *Horp. Med. L.*, 1053 (1967).

- 24.—CHAKRABORTY, J. M., HUMPHREY, J., LINDRID, W. E. and PARKE, D. V.: The binding of carbenoxolone and its significance in the mode of action and mineralcorticoide side. Effects of this drug; 4th World Congress of Gastroenterology Copenhagen. Ed. by J. M. and F. M. Sullivan. London, Butterworth (1970).
- 25.—HAUSMAN, W. and TANORKY, A. L.: Clinical Biochemicals effects of carbenoxolone. In: Symposium on carbenoxolone sodium. pg. 159. Ed. by J. M. Robson and F. M. Sullivan. London (1968).
- 26.—PARKE, D. V. and LINDUP, W. E.: Quantitative and qualitative aspects of the plasma protein binding of carbenoxolone and ulcer-healing drug. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 226, 200 (1973).
- 27.—BARRON, J. H., NABARRO, J. D. N., SLATER, J. D. H. and TUFFLEY, R.: Metabolic studies, aldosterone secretion rate, and plasma renin after carbenoxolone sodium. *Br. Med. J.*, 2, 793 (1969).