



FIGURA 1. *Silybum marianum*.
Foto: Bernat Vanaclocha.

PLO7 Fitoterapia basada en la evidencia

Carmen Tamayo

Flora Inc, Bethesda (MD), USA

Resumen

La evaluación de la seguridad y eficacia de los medicamentos es un requisito de las agencias reguladoras a nivel mundial y es primordial para la adecuada práctica médica. Los fitomedicamentos o medicamentos a base de plantas para el consumo humano deben ser evaluados a través de métodos científicos rigurosos y los estándares de la medicina-basada en la evidencia.

El objetivo es identificar y diferenciar entre productos beneficiosos y efectivos y aquellos inútiles o dañinos y así capacitar a pacientes y profesionales de la salud a tomar las mejores decisiones con respecto al cuidado de la salud.

Palabras clave: medicamentos a base de plantas, regulaciones en fitoterapia, medicina basada en evidencia.

Abstract

The evaluation of the safety and efficacy of medicines is a regulatory requirement worldwide and the foundation of a good medical practice. Herbal medicines should be evaluated by rigorous scientific standards and the values of evidence-based medicine.

The goal is to identify and differentiate between beneficial health products and useless or harmful products and to enable patients and health care professionals to make better-informed health care decisions.

Keywords: herbal medicines, regulations in phytoterapy, evidence based medicine.

Introducción

La evaluación de la seguridad y eficacia de los medicamentos es un requisito primordial para la adecuada práctica médica. Las plantas medicinales o fitomedicamentos son consumidas por la mayoría de la población del mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el 80% de la población en países en vías de desarrollo utiliza medicinas herbarias tradicionales como fuente primaria de medicinas para tratar y para controlar diferentes enfermedades ⁽¹⁾. Asimismo, el consumo en los países desarrollados de plantas medicinales, vitaminas y suplementos minerales así como también de la medicina tradicional china y ayurvédica ha aumentado considerablemente en los últimos 12 años ⁽²⁾. Sin embargo, los consumidores son conscientes de que no todos los productos naturales son iguales y que natural no es sinónimo de seguridad y están exigiendo productos de mejor calidad, más seguros y eficaces.

En vista de la gran variedad de componentes así como de la variedad de efectos sinérgicos y actividades antagónicas de los fitomedicamentos la necesidad de la investigación y desarrollo adecuado de estos productos tiene un impacto importante en la investigación académica, la industria farmacéutica y los consumidores. Procesos confiables de estandarización y de fabricación, desarrollo de métodos analíticos, y ensayos farmacológicos así como también estudios pre-clínicos y clínicos bien diseñados son esenciales para el desarrollo de estos productos y deben seguir iniciativas internacionales y pautas existentes. Por otro lado la adecuada evaluación de la evidencia es un requisito indispensable para garantizar la seguridad de los consumidores y una efectiva practica clínica.

La seguridad y eficacia de los medicamentos a base de plantas producidos principalmente para el consumo humano deben ser probadas y demostradas a través de métodos científicos adecuados y estos a su vez deben ser y analizados y establecidos dentro del sistema más amplio conocido como Medicina Basada en la Evidencia.

Ausencia de la evidencia no es igual a evidencia de la ausencia

La mayoría de la literatura popular acerca de plantas medicinales es difícil de interpretar. Con contadas excepciones la información derivada del folklore, información pseudo-científica y conocimiento popular acerca de la seguridad y eficacia de muchas plantas medicinales está impregnada de exageraciones y efectos "milagrosos" imaginarios.

Para los médicos y otros profesionales de la salud que están en contacto diario con cientos de pacientes les es difícil conseguir la información adecuada, confiable y completa acerca del valor de productos comúnmente consumidos por la población a quienes ellos sirven. Por este motivo el análisis juicioso de la evidencia disponible así como la maestría clínica individual son las bases fundamentales de una práctica clínica exitosa y humana.

La evidencia derivada del conocimiento tradicional, estudios basados en la observación y etnográficos así como estudios pre-clínicos y clínicos de los fitomedicamentos es única en muchos aspectos pero debe ser obtenida con los mismos métodos científicos básicos aplicados a otros tipos de investigaciones realizadas con cualquier otro producto medicinal que vaya a ser utilizado para el consumo humano. Los desafíos en la investigación de estos productos son múltiples y varían según el tipo de producto (Ej.: ingrediente único vs combinaciones), la historia de uso (Ej.: nuevo vs tradicional), y el uso clínico (Ej.: prevención vs curación). Además, varios factores, incluyendo el tipo de población a estudiar, la ruta de administración, la formulación y dosificación, el efecto farmacológico y la aplicación clínica determinaran el método de investigación requerido y el tipo de de regulación a la que un producto debe ser sometido.

La búsqueda continua de la excelencia en la practica medica debe motivarnos a explorar y analizar con detenimiento nuevos métodos de investigación y desarrollo, mejores practicas clinicas y sobre todo debe ampliar nuestra visión acerca del valor de las plantas medicinales en el cuidado de los pacientes no solo para controlar, tratar o prevenir enfermedades sino también para preservar la salud.

La presencia histórica de las plantas medicinales, su inestimable valor en el desarrollo y producción de múltiples drogas de consumo masivo y la inmensa variedad de especies de plantas medicinales son razones suficientes para que investigadores y profesionales de la salud sigamos buscando la mejor "evidencia" y trabajemos unidos en eliminar "su ausencia".

Retos en la investigación y desarrollo de fitomedicamentos

La mayoría de los desafíos que enfrenta la industria de fitomedicamentos se relacionan con la cantidad y la calidad de la evidencia que se tiene acerca de productos específicos. Hoy en día, la información o medicina basada en la evidencia es la llave al éxito para el desarrollo de la investigación de medicamentos así como para la comercialización y utilización de los mismos.

Los desafíos más comunes compartidos por investigadores de la Industria y Academia incluyen ⁽³⁻¹³⁾:

- Adopción y promoción de buenas prácticas agrícolas
- Establecimiento y aplicación de buenas prácticas de fabricación
- Control de calidad y estandarización de productos botánicos incluyendo la identificación y caracterización apropiada, nomenclatura, origen del producto, ingredientes, taxonomía, etc.
- Desarrollo de métodos analíticos, ensayos farmacológicos y análisis biológicos dirigidos a evaluar el efecto biológico, nutricional o terapéutico del producto
- Establecimiento y conformidad con buenas prácticas clínicas
- Evaluación de la eficacia y seguridad de los preparados tradicionales a base de plantas o de los medicamentos a base de plantas que están ya en el mercado, es decir "investigación en reversa": de la práctica clínica a los ensayos clínicos y no del laboratorio o ensayos clínicos a la práctica.
- El análisis del cociente riesgo/beneficio del producto comercializado debe ser favorable y reproducible a través del ciclo vital del producto.

Investigación clínica

El desarrollo clínico de los fitomedicamentos es un campo de investigación que está actualmente en desarrollo alrededor del mundo. La mayoría de los centros universitarios más importantes del mundo cuentan ahora con "centros de investigación de medicina complementaria o alternativa" que incluyen departamentos dedicados a la investigación y desarrollo de plantas medicinales.

En los últimos 10 años bases de datos basadas en la evidencia ⁽¹⁴⁻²⁴⁾ y revistas científicas dedicadas a las medicinas alternativas y productos naturales han proliferado considerablemente. Hay también compañías que están implementando unidades de investigación y desarrollo para cumplir con nuevas regulaciones y para satisfacer las necesidades del consumidor.

Es esencial reconocer las diferencias y similitudes entre la investigación de drogas y la de los productos naturales. Los ensayos clínicos de los productos naturales se deben diseñar tomando en cuenta las características únicas de estos productos y las diferencias en patrones de uso, producción y desarrollo. Dado la complejidad de los factores implicados en el uso terapéutico, disponibilidad y características del producto, las diferentes modalidades de tratamiento y sus actividades sinérgicas y antagónicas, el proceso investigación clínica requiere de creatividad y de un conocimiento reflexivo y profundo del producto que va a ser evaluado.

Seguridad y farmacovigilancia

Es importante considerar que así como las drogas, todos los productos de la salud incluyendo los fitomedicamentos tienen ciertos riesgos asociados a su uso.

Éstos pueden ser catalogados de la siguiente manera:

- Propiedades toxicológicas y farmacológicas intrínsecas
- Aldulterantes y contaminantes
- Interacciones entre medicamentos y entre compuestos.
- Uso inadecuado
- Condiciones médicas del usuario

Estos riesgos deben motivar la reglamentación y el registro los medicamentos a base de plantas y de los profesionales en la materia así como también el desarrollo de sistemas nacionales de vigilancia para evaluar los fenómenos adversos asociados con su uso. El reporte obligatorio de reacciones adversas por parte de los fabricantes y de los dueños de licencias comerciales, así como los profesionales de la salud debe ser obligatorio.

La Organización Mundial de la Salud mantiene un Centro Colaborador para la Vigilancia Farmacéutica Internacional en Uppsala, Suecia (UMC, *Uppsala Monitoring Centre*) encargado del seguimiento de los medicamentos a base de plantas. Este centro ha desarrollado un sistema comprensivo de identificación, confirmación y divul-

gación oportuna de reacciones adversas a los medicamentos a base de plantas tomando en cuenta en detalle la identidad y la composición exactas de estos productos. El UMC es responsable de supervisar y analizar datos de seguridad y toxicidad de los medicamentos convencionales y a base de plantas recogidos en más de 44 países alrededor del mundo. Con respecto a los medicamentos a base de plantas, la OMS ha recomendado el uso constante y sistemático de la nomenclatura bi-nominal latina y de la Clasificación Anatómico-Terapéutico-Química (ATC) para categorizar a las diferentes drogas vegetales. La meta del centro es proporcionar una plataforma para mejorar la información acerca de los medicamentos a base de plantas y para permitir una supervisión más eficaz de sus reacciones adversas y fomentar en última instancia un uso más seguro de estos productos. Actualmente el UMC recibe informe de sospecha o de casos de reacciones adversas relacionadas con una amplia variedad de fármacos y de preparaciones vegetales. El número total de reportes en la base de datos de la OMS para Septiembre de 1999 era de 2 millones de casos. Sin embargo los medicamentos a base de plantas están implicados solamente en de 0,5% de todos los casos, demostrando ello su relativa seguridad o la falta de un sistema adecuado de reporte de las reacciones desfavorables de estos productos ⁽²⁵⁾.

Estado actual de Fitoterapia basada en la evidencia

Si bien es cierto que los desafíos relacionados con el tipo y calidad de la evidencia necesaria para informar la práctica clínica son comunes para los fármacos y los fitomedicamentos, éstos últimos parecieran ser cuestionados y rechazados con mayor frecuencia. Es por esto importante promover la creación de centros de investigación, la capacitación de nuevos investigadores así como la documentación adecuada de toda la evidencia disponible. Asimismo los productores y empresas elaboradoras deben recibir el apoyo e incentivos necesarios para facilitar este proceso.

La promoción de la investigación debe ser prioritaria sobre todo en países en los que el consumo de fitomedicamentos forma parte de su sistema sanitario o en aquellos en que tradicionalmente son utilizados con frecuencia. El consumo creciente de estos productos y la necesidad de determinar su seguridad y eficacia es altamente relevante para proteger la salud pública y debe ajustarse a los estándares científicos internacionales.

Existen actualmente numerosas fuentes de información acerca del uso tradicional, identificación, caracterización, farmacología y/o actividad clínica de las plantas medicinales. La literatura médica ha sido inundada en los últimos años con información, positiva, negativa y muchas veces inconclusa acerca del valor de algunas plantas medicinales.

La evidencia obtenida a través de estudios aleatorizados controlados (EAC) sigue siendo la regla de oro para evaluar la eficacia de estos productos y por lo tanto estos estudios deben ser de alta calidad y libre de sesgos e intereses creados. La TABLA 1 incluye una lista de las 25 plantas medicinales comúnmente evaluadas con estudios clínicos controlados en Norte América y Europa.

Conclusión

La Fitoterapia entendida como el uso de material derivado de plantas químicamente diversas o que contienen múltiples ingredientes crudos o procesados de una o más plantas con ventajas terapéuticas, debe ser parte integral de cualquier sistema sanitario.

Los desafíos de investigación y desarrollo han sido identificados y se deben superar a través de la armonización, integración y colaboración internacionales. Debido el alto costo y el impacto económico de los productos farmacéuticos en los países en vías de desarrollo la necesidad de establecer el valor de los preparados tradicionales a base de plantas medicinales y de las nuevas drogas vegetales debe ser prioritaria.

La comunicación y colaboración entre los profesionales de la salud, incluyendo médicos y farmacéuticos, investigadores, botánicos, yerbateros y practicantes de "medicinas alternativas" son primordiales en el desarrollo y aplicación de la fitoterapia basada en la evidencia. La evaluación cuidadosa y crítica de la evidencia debe ser preferible a la aceptación automática de prácticas o productos establecidos sean estos "convencionales" o "alternativos".

Existe la necesidad de aumentar el financiamiento a diversos niveles para estimular la investigación básica y aplicada de los fitomedicamentos. Mejores estudios epidemiológicos y acoplamiento de la investigación académica con la industria y las agencias reguladoras son primordiales para aumentar el intercambio de la información sobre productos a base de plantas medicinales y para adoptar los requisitos necesarios que ayuden a determinar la seguridad y eficacia de estos valiosos productos.

Nombre de la planta	Nivel de evidencia	Nivel de seguridad
<i>Aesculus hippocastanum</i>	•••	+
<i>Allium sativum</i>	••	+ -
<i>Aloe vera</i>	••	+
<i>Artemisia</i> spp.	•••	+
<i>Crataegus</i> spp.	•••	
<i>Cimicifuga racemosa</i>	••	+ -
<i>Curcuma longa</i>	••	+
<i>Echinacea</i> spp.	•••	+
<i>Ephedra sinica</i>	••	-
<i>Ginkgo biloba</i>	••	+
<i>Hypericum perforatum</i>	•••	+ -
<i>Matricaria recutita</i>	••	+
<i>Oenothera biennis</i>	••	
<i>Panax quinquefolius</i>	••	
<i>Panax ginseng</i>	••	
<i>Piper methysticum</i>	•••	-
<i>Serenoa repens</i>	•••	+
<i>Silybum marianum</i>	••	
<i>Tanacetum parthenium</i>	••	
<i>Trifolium pratense</i>	••	+ -
<i>Uncaria tomentosa</i>	••	
<i>Vaccinium macrocarpon</i>	••	+
<i>Valeriana officinalis</i>	••	
<i>Vitex agnus-castus</i>	•••	
<i>Zingiber officinale</i>	•••	+

TABLA 1. Niveles de evidencia y de seguridad de diferentes drogas vegetales (Adaptada de Rotblatt y Ziment ⁽²⁶⁾).

- Evidencia conclusiva de eficacia demostrada con múltiples EAC.
- Evidencia de beneficio clínico basado en estudios controlados pero los resultados son inadecuados o inconclusos.

Dirección de contacto

Carmen Tamayo
Flora Inc
8003 Thornley Ct
Bethesda, MD 20817 - USA
E-mail: ctamayo2@comcast.net

Referencias

- Farnsworth NR, Akerele O, Biegel AS, Soejarta DD, Eno Z. Medicinal plants in therapy. Bull World Health Organ 1985; 63(6):965-981.
- WHO 2003. Fact Sheet: Traditional Medicine. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>
- Busse W. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. Drug Information Journal 2000 34:15-23.
- Food and Drug Administration 2004. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Botanical Drug Products. June 2004. <http://www.fda.gov/cder/guidance/4592fnl.htm>
- Goldman P. Herbal Medicines Today and the Roots of Modern Pharmacology Ann Intern Med. 2001;135:594-600
- International Conference on Harmonization. ICH/E6. May 1996. Good Clinical Practice Consolidated Guideline. <http://www.ich.org/>

- Marcus DM, Grollman AP. Botanical Medicines - The Need For New Regulations. N Engl J Med. 2002; 347 (25).
- McGuffin M. Issues of quality: Analyzing herbal materials and the current status of methods validation. HerbalGram 2001; 53:44-49.
- Natural Health Products Directorate (NHPDS) Health Canada. http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirigen/hpfb-dgpsa/nhpd-dpsn/index_e.html
- Verpoorte R, Mukjerhee PK. GMP for Botanicals. New Delhi: Business Horizons Ltd., 2003.
- WHO. Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
- WHO. Revised draft: Good Manufacturing Practices: updated supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products. Geneva: World Health Organization, July 2004.
- Zhang W. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. World Health Organization, 2000 .
- National Center for Complementary and Alternative Medicine (NIH), <http://nccam.nih.gov/>
- Natural Medicines Comprehensive Database. <http://www.natdatpro.com>
- Cochrane Collaboration CM Field: <http://www.compmed.umm.edu/Cochrane/>
- Natural Standard Database: www.naturalstandard.com
- Herb-Med Database: <http://www.herbmed.org/>
- Phytoterapy Database (Australia): <http://www.phytotherapies.org/>
- Herb Research Foundation: www.herbs.org
- Phytoterapy Database (Australia): <http://www.phytotherapies.org/>
- Center for Evidence Based Medicine: <http://www.cebm.net>
- Tramil: <http://funredes.org/tramil/>
- Fitoterapia.net: www.fitoterapia.net
- Farah MH, Edwards R, Lindquist M et al. International Monitoring of Adverse Health Effects associated with Herbals Medicines. Pharmacoepidemiology and Dug Safety 2000; 9: 105-112.
- Rotblatt M, Ziment I. Evidence-based herbal medicine. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc., 2002.