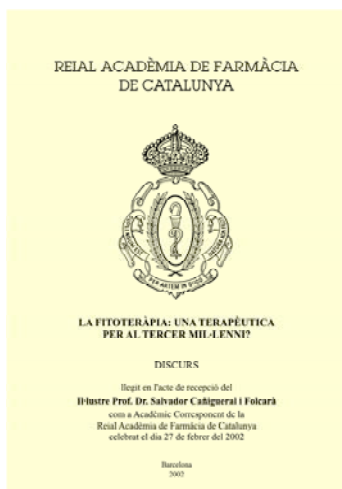


SUMARIO

Editorial	99
La Fitoterapia: ¿una terapéutica para el tercer milenio? Salvador Cañigüeral	101
Ginseng M. ^a Victoria Naval López M. ^a Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado M. ^a Emilia Carretero Accame Ángel M. ^a Villar del Fresno	123
La corteza de sauce como analgésico y antirreumático Beat Meier	141
Actividad inmunomoduladora de las plantas (I) Ceferino Sánchez Mahabir Gupta Ana Isabel Santana	151
Prohibición de uso del PC-Spes	165
Condiciones especiales para la importación de anís estrellado procedente de terceros países	167
Sociedad Española de Fitoterapia	171
Biblioteca	173
Congresos, reuniones, actividades	181
V Coloquio Europeo de Etnofarmacología	183
Instrucciones para los autores	185



La Fitoterapia: ¿una terapéutica para el tercer milenio?

Resumen del discurso de ingreso como Académico Correspondiente en la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, celebrado el día 27 de febrero de 2002.

Salvador Cañigüeral

Abstract

In order that Phytotherapy plays in the third millennium the role it deserves in Therapeutics, it is necessary to make a rational use of the herbal medicinal products (HMP). For this, it is important to take in main the possibilities and the limitations of Phytotherapy, to have HMP with guaranteed quality, safety and efficacy, together with having accurate information and an appropriate training available. Many of this factors are present, and together with the growth of research, the market behaviour, and the increasing demand from the population for soft treatments, give to Phytotherapy the pole position for facing the new millennium. Nevertheless, we have some challenges to overcome, mainly related to the regulations and its harmonization, the improvement of quality at the origin, the intensity of clinical research, and the introduction of training in medical and nursing education.

Key words

Phytotherapy, ESCOP, EMEA, quality, safety, efficacy, training, information.

Resumen

Para que la Fitoterapia tenga en el tercer milenio el papel que merece en la Terapéutica, es necesario hacer un uso racional de los medicamentos a base de plantas. Para ello, es importante tomar conciencia de las posibilidades y limitaciones de la Fitoterapia, disponer de medicamentos a base de plantas que tengan garantizada su calidad seguridad y eficacia, así como de información rigurosa y una adecuada formación. Muchos de estos factores se dan, lo cual, unido al incremento de la actividad investigadora, el comportamiento del mercado y la creciente demanda por parte de la población de tratamientos menos agresivos, colocan a la Fitoterapia en una situación privilegiada para encarar el milenio. Sin embargo, quedan algunos retos por superar, especialmente la falta de regulaciones y su armonización internacional, la mejora de la calidad desde el origen de la producción, la intensificación de la investigación clínica y la introducción de la formación en enseñanzas como Medicina y Enfermería.

Palabras clave

Fitoterapia, ESCOP, EMEA, calidad, seguridad, eficacia, formación, información.



1. Introducción

Está bien establecido que el hombre utiliza las plantas con fines medicinales desde tiempos prehistóricos. Ahora bien, la incidencia que los productos de origen vegetal han tenido en la Terapéutica ha variado a lo largo del tiempo, en buena parte en relación con los avances del conocimiento científico⁽¹⁾. Por ello, en el inicio del tercer milenio, momento que ha suscitado procesos de reflexión sobre ámbitos muy diversos, nos planteamos si la Fitoterapia, una de las herramientas terapéuticas más antiguas, tiene todavía cabida en la Terapéutica.

Nuestra respuesta es un sí rotundo. A continuación argumentaremos la justificación de esta afirmación. Para hacerlo, analizaremos en primer lugar cual es la incidencia del consumo de plantas medicinales y aromáticas en Europa. Por otro lado consideramos conveniente evaluar la evolución de la incidencia de los preparados de Fitoterapia en la terapéutica actual.

En segundo lugar queremos analizar las condiciones necesarias para que nuestra afirmación sea una realidad y no quede reducida a una simple elucubración teórica. Ello dependerá, en buena parte, del grado de cumplimiento que se consiga de dichas condiciones, que quedan englobadas en el uso racional de los medicamentos a base de plantas. Para ello es necesario delimitar el concepto de Fitoterapia, su potencial y sus limitaciones, en el marco de la Terapéutica actual. En segundo lugar, es necesario disponer de medicamentos a base de plantas y derivados que tengan garantizada la calidad, seguridad y eficacia. El tercer elemento necesario para el desarrollo de una Fitoterapia racional está relacionado con la información y la formación: se requiere una información rigurosa y contrastada y que los profesionales relacionados con el medicamento fitoterápico, desde su elaboración hasta su prescripción y dispensación, reciban una formación adecuada que les dé seguridad en sus actuaciones profesionales.

2. El comercio de las plantas medicinales y aromáticas y de los preparados de Fitoterapia

El comercio de las materias primas

Las plantas medicinales tienen un papel clave en el mantenimiento de la salud de la mayor parte de

la población mundial. Tanto si se utilizan para preparar una decocción en África rural, como para extraer un alcaloide en Suiza o como complemento alimentario en Estados Unidos, la demanda es creciente.

Se estima que en el mundo se utilizan unas 10.000 especies vegetales con fines medicinales, la mayor parte en sistemas de medicina tradicional. Sin embargo, sólo se usa un volumen significativo de un número relativamente bajo de ellas. Así, por ejemplo, la medicina tradicional china utiliza 9.905 materiales de origen vegetal, de los que sólo unos 500 son utilizados de forma habitual⁽²⁾. De todas formas, se calcula que en China un 40% del total del consumo medicinal corresponde a preparados de la medicina tradicional⁽³⁾.

En lo que respecta a Europa, un estudio del *International Trade Centre* del año 1982 estimaba que se utilizaban unas 400 especies vegetales⁽²⁾, pero un análisis más reciente de *Traffic International*⁽⁴⁾ considera que unos 2.000 taxones de plantas medicinales y aromáticas son objeto de algún tipo de comercio en Europa. De estas, 1.200 a 1.300 son especies nativas europeas, que en un 90% provienen de recolección silvestre, con un volumen estimado de 20.000 a 30.000 TM anuales.

Se calcula que, en el ámbito mundial, el valor de las importaciones de plantas medicinales aumentó un 55% entre 1976 y 1980, pasando de 355 a 551 millones de USD⁽⁵⁾. Según otras fuentes⁽²⁾, en 1994 este valor habría superado los 824 millones de USD.

En la TABLA 1 se resumen los volúmenes y valores medios de las importaciones y exportaciones de los países europeos más activos en estos ámbitos. La importación de plantas medicinales y aromáticas en Europa entre 1992 y 1996 alcanzó una media anual de cerca de 120.000 TM, valorada en unos 335 millones de USD, con un crecimiento del 21%, de 109.000 TM en 1992 a 132.000 TM en 1996. El valor de las importaciones fluctuó, pero globalmente tuvo un incremento del 15%. Un 60% de las importaciones provienen de países no europeos, y el 40% de países europeos. Aproximadamente, el 90% de las importaciones van destinadas a países de la Unión Europea. El principal país importador es Alemania, con más de un tercio del total de importaciones, seguido por Francia, Italia, Reino Unido y, en quinto lugar, España.



País	Importaciones (TM)	Exportaciones (TM)	Importaciones netas (TM)	Valor de las importaciones (Millones USD)	Valor de las exportaciones (Millones USD)
Alemania	45.400	14.910	30.490	107,06	72,55
Francia	19.800	5.180	14.620	46,34	28,21
Italia	10.380	3.560	6.820	39,10	13,24
Reino Unido	7.410	660	6.750	24,46	6,88
España	7.370	3.060	4.310	24,42	8,48
Polonia	1.770	5.470	-3.700	4,95	11,38
Irlanda	2.750	6.730	-3.980	13,49	25,04
Hungría	710	5.480	-4.770	1,99	6,72
Bulgaria	420	7.350	-6.930	0,85	11,97
Otros	22.450	17.270	5.180	72,20	54,99
Total	118.460	69.670	48.790	334,86	239,46

TABLA 1. Estimación de las importaciones y exportaciones medias anuales de plantas medicinales y aromáticas en Europa en el periodo 1992-1996, con indicación de los datos correspondientes a los países más activos ⁽⁴⁾.

En lo que respecta a las exportaciones de plantas medicinales y aromáticas desde países europeos, el volumen medio anual en el periodo 1992-1996 se acercó a las 70.000 TM. Al menos un 50% de las exportaciones provienen de países del Este y Sudeste de Europa, pero el principal país exportador es Alemania, mientras que la principal fuente europea de plantas medicinales y aromáticas es Bulgaria, con un volumen medio de exportación neta cercano a las 7.000 TM.

Existe, sin embargo, una gran diferencia en el valor económico de la mercancía exportada entre los países europeos occidentales y los del Este y Sudeste de Europa. En estos últimos es muy inferior. Así, por ejemplo, el precio medio de exportación del material vegetal fue de 1.230 USD/TM en Hungría, 1.630 USD/TM en Bulgaria y 1.800 USD/TM en Rumanía. En cambio, el precio medio del material vegetal exportado desde Alemania o Francia se sitúa entre 4.800-5.500 USD/TM, y en el caso del Reino Unido o Suiza este precio incluso supera los 10.000 USD/TM. Esta diferencia se debe al hecho de que los países del Este y el Sudeste de Europa exportan principalmente sus propias materias primas sin procesar, mientras que las exportaciones de países como Alemania, Francia, Suiza, Bélgica o el Reino Unido consisten en reexportaciones de material vegetal parcialmente procesado (por ejemplo, limpio, cortado o pulverizado). Este hecho explica también que, en el caso de Alemania o Francia, el precio medio por tone-

lada de material exportado sea prácticamente el doble que el del material importado, 4.800-5.500 USD/TM (exportación) frente a 2.400 USD/TM (importación) ⁽⁴⁾.

Según el citado informe de *Traffic International*, cabe destacar que entre 1992 y 1996 el volumen total de las exportaciones europeas aumentó un 21%, de 54.000 TM en 1992 hasta 71.000 TM en 1996.

Otro dato, procedente de la División de Estadística de las Naciones Unidas, que nos da idea del crecimiento en la utilización de las plantas para la producción de medicamentos, es que los volúmenes de las importaciones de alcaloides y heterósidos de origen vegetal y de sus derivados se han multiplicado aproximadamente por 6 y por 9, respectivamente, entre 1966 y 1991 ⁽²⁾.

La evolución del mercado de los preparados de Fitoterapia

Si pasamos ahora al producto acabado, observaremos que la utilización de los productos de Fitoterapia en Europa, al igual que en otras áreas del mundo, sigue igualmente una línea ascendente que va más allá de una simple moda y no se debe solamente al creciente interés hacia los "tratamientos naturales" de los problemas de salud, sino también a la creciente evidencia sobre su seguridad y eficacia ^(6, 7).

Se estima que el valor global del mercado de los preparados a base de plantas medicinales alcan-



zó los 19.580 millones de USD en 1999, con una proyección para el 2002 de 24.180 millones de USD (TABLA 2). Europa presenta en ambos casos las cifras más altas, con un mercado estimado en 7.000 millones de USD en 1999 y una proyección para el 2002 que alcanza los 8.900 millones de USD. Tras Europa se encuentran, en orden decreciente, Asia, Norteamérica y Japón⁽⁸⁾.

Dentro de Europa (TABLA 3) los principales mercados están constituidos por Alemania, con 3.000 millones de USD en 1999 y 3.600 millones de USD estimados para el 2002, y Francia, con 1.800 millones y 2.200 millones de USD estimados para 1999 y 2002, respectivamente. En conjunto, pues, Francia y Alemania representan cerca del 70% del mercado europeo. Siguen Italia, el Reino Unido y España, que ocupa el quinto lugar con el 3% del mercado europeo (estimado en 200 millones de USD en 1999 y 300 millones para el 2002)⁽⁸⁾.

El liderazgo de Europa en el mercado de los preparados a base de plantas medicinales se explica por el hecho de que históricamente existe entre la población europea un alto grado de aceptación de estos preparados y que en algunos países, particularmente Alemania y Francia, se da un porcentaje relativamente alto de reembolso por parte de la Seguridad Social. En los Estados Unidos de América y Canadá, y en algunos países europeos,

como el Reino Unido u Holanda, en cambio, el reembolso es muy limitado. En Alemania, aproximadamente un 40 % de los medicamentos incluidos en la Rote Liste son de origen vegetal⁽⁹⁾.

Durante la década de los noventa, las tasas de crecimiento han sido muy altas en general. Según Lange⁽¹⁰⁾, en Europa el consumo de plantas medicinales y aromáticas en sentido amplio ha seguido una línea fuertemente ascendente, con un incremento del 30% en Alemania (el primer consumidor europeo) y en España (el quinto) durante el periodo 1996-1998. Recientemente estas tasas se han visto reducidas en algunos mercados, particularmente aquellos que están más estabilizados, como el alemán y el francés, mientras que en otros, como es el caso del inglés o el escandinavo, las tasas manifiestan un incremento.

No existe unanimidad en el trato que dan los diferentes países europeos a este tipo de productos. Mientras que en unos son considerados principalmente como medicamentos, en otros su comercialización se efectúa preferentemente como suplementos alimentarios o dietéticos. Este hecho condiciona los canales de comercialización, que principalmente son tres: farmacias, herbolarios y tiendas de dietética, y supermercados. Existe disparidad en la significación que cada uno de estos canales tiene en los diferentes países. Así, por ejemplo, mientras que en Alemania la mayor parte

Zona	Mercado * (Millones USD)	
	1999	2002
Europa	7.000	8.900
Asia	5.100	6.000
Japón	2.200	2.900
Norteamérica	3.800	4.500
Asia austral	120	140
África + Oriente medio	190	210
Latinoamérica	600	830
Europa del Este	370	400
Resto del mundo	200	300
Total	19.580	24.180

(*) Venta al detalle. Estimación a partir del análisis de mercado de IMS para el 1997, más tasas de crecimiento y mercados colaterales.

TABLA 2. Estimación del mercado de los preparados a base de plantas medicinales en el mundo para 1999 y proyección para el 2002, en millones de USD⁽⁸⁾.

Zona	Mercado * (Millones USD)	
	1999	2002
Alemania	3.000	3.600
Francia	1.800	2.200
Italia	800	1.000
Gran Bretaña	700	900
España	200	300
Holanda	100	200
Escandinavia	200	400
Otros	200	300
Total	7.000	8.900

(*) Venta al detalle. Estimación a partir del análisis de mercado de IMS para el 1997, más tasas de crecimiento y mercados colaterales.

TABLA 3. Estimación del mercado de los preparados a base de plantas medicinales en Europa para 1999 y proyección para el 2002, en millones de USD⁽⁸⁾.

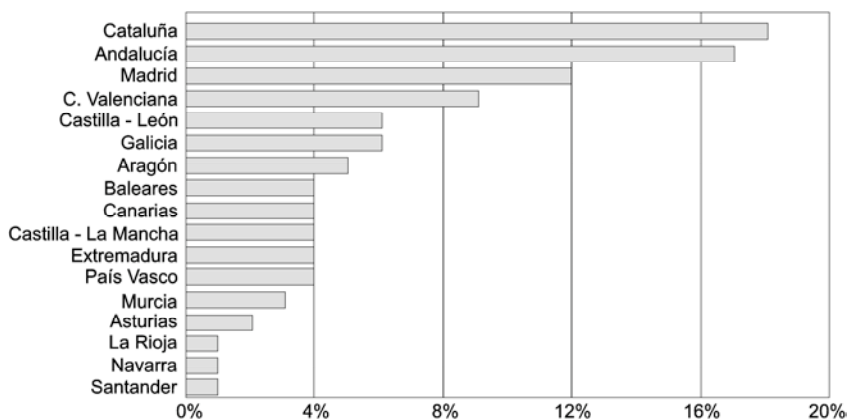


FIGURA 1. Porcentaje de ventas de preparados de Fitoterapia en oficina de farmacia por comunidades autónomas (1998). Fuente: Informe Nielsen 1999 ⁽¹²⁾.

de ventas se realizan en las farmacias, en Gran Bretaña y Holanda la mayor parte se realiza en herbolarios y tiendas de dietética. Esta situación se debe, en buena parte, a la falta de regulación actualizada en muchos países, entre ellos el estado español, y a la falta de armonización entre las regulaciones. La Agencia Europea del Medicamento (EMA), a través de su grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas (HMPWG, Herbal Medicinal Product Working Group), está haciendo esfuerzos para conseguir una regulación armonizada en el ámbito europeo ^(9, 11).

En lo que respecta al estado español, según datos correspondientes a 1998, la dispensación de preparados de Fitoterapia en las oficinas de farmacia representó una facturación de 100.537.000 (16.728 millones de pesetas). Por comunidades autónomas (FIGURA 1), Cataluña es la primera en consumo, con un 18% del total de ventas, seguida de Andalucía (17%), Madrid (12%) y la Comunidad Valenciana (9%) ⁽¹²⁾.

3. La Fitoterapia en la terapéutica actual

Desde un punto de vista etimológico, podemos considerar que el término Fitoterapia se refiere a la "Terapéutica con las plantas", es decir, a la ciencia que estudia la utilización de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, para atenuar o para curar un estado patológico. No obstante, esta definición, igual

como sucede con otras cuando se limitan a un enunciado puramente etimológico, no responde a la realidad del uso del término Fitoterapia en el contexto de la terapéutica actual. Por tanto, partiendo de esta definición, que resulta excesivamente amplia, y teniendo en cuenta las posibilidades y los límites de la Fitoterapia dentro de la terapéutica de nuestros días, llegaremos a un concepto de Fitoterapia más restringido pero que responde mucho mejor a la práctica real ^(13,14).

Históricamente, la producción de medicamentos y el tratamiento farmacológico de las enfermedades se inicia con la utilización de las plantas. La Fitoterapia, por tanto, constituye una parte integral de la terapéutica desde sus inicios. La integración de la Fitoterapia en la Terapéutica tiene no sólo una base histórica, sino que ambas comparten también una base química, radicada en la estructura de los principios activos, independientemente de que sean de origen natural o sintético; es más, una parte importante de los fármacos empleados actualmente derivan, directa o indirectamente, de principios activos que inicialmente fueron aislados de plantas ⁽¹⁵⁾. Recordemos la atropina de la belladona (*Atropa belladonna*), la colchicina del colchico (*Colchicum autumnale*), la morfina del opio (*Papaver somniferum*), la reserpina de la rauwolfia (*Rauwolfia sp.*), la quinidina de la quina (*Cinchona sp.*) o el taxol del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*), por poner unos pocos ejem-



plos. Muchos de estos principios activos aislados ejercen una acción farmacológica potente y producen efectos inmediatos. Su margen terapéutico no es amplio, razón por la cual generalmente no son considerados, en sentido estricto, como productos fitoterápicos.

Otros productos de origen vegetal, particularmente drogas y extractos, han pasado de tener un papel hegemónico en el arsenal terapéutico a un discreto segundo plano, para volver a tener, en las últimas décadas, una presencia cada vez mayor en la Terapéutica. En Alemania, por ejemplo, el porcentaje de población que utiliza medicamentos fitoterápicos ha experimentado un aumento, entre 1970 y 1997, de entre un 4% y un 92% dependiendo de las patologías (TABLA 4)⁽¹⁶⁾. Un 66% de los alemanes (1997) utilizan preparados de Fitoterapia para combatir el resfriado.

Ello está de acuerdo con los datos de ventas de IMS Selfmedication para 1999, según los cuales, en Alemania, los preparados para la tos y los resfriados constituyen el grupo terapéutico más importante de preparados de Fitoterapia, con un porcentaje del 21% del mercado, seguidos por los preparados para trastornos circulatorios, tranquilizantes, tónicos y preparados para la digestión. En Francia, en cambio, el mercado está liderado por los productos para trastornos circulatorios (44%), seguido por los digestivos, y los antitúsvicos y productos para resfriados.

Según Eisenberg *et al.*⁽¹⁷⁾, en los EEUU, las terapias alternativas, entendidas como aquellas que generalmente no se enseñan en las facultades de Medicina y que normalmente no están disponibles en los hospitales americanos, reciben una atención creciente tanto por parte del público y los medios de comunicación como de la comunidad médica y las agencias gubernamentales. Tanto es así, que las compañías americanas de seguros médicos comienzan a ofrecer programas y prestaciones en este campo, y las facultades de medicina, cursos de terapias complementarias. A través de los resultados de una encuesta, estos autores han demostrado que el porcentaje de población americana que utiliza algún tipo de terapia alternativa ha crecido del 33,8% al 42,1% entre 1990 y 1997. En otra encuesta realizada entre profesionales sanitarios, los porcentajes son todavía más altos, entre un 52% y un 76%, dependiendo del tipo de profesional sanitario⁽¹⁸⁾. De todas las terapias incluidas en la encuesta de Eisenberg⁽¹⁷⁾, la Fitoterapia es la que ha tenido un mayor crecimiento absoluto en estos años, pasando del 2,5% (1990) al 12,1% (1997). Las alergias, el insomnio, los problemas respiratorios y los digestivos constituyen las situaciones en las que más frecuentemente se utiliza la Fitoterapia, según la encuesta. Según otros autores, en los EEUU más de un tercio de la población consume plantas medicinales⁽¹⁹⁾.

Situación	Encuesta 1970 (%)	Encuesta 1997 (%)	Incremento
Resfriados	41	66	61%
Gripe	31	38	23%
Trastornos gastrointestinales	24	25	4%
Cefalea	13	25	92%
Insomnio	13	25	92%
Úlcera gástrica	21	24	14%
Nerviosismo	12	21	75%
Trastornos circulatorios	15	17	13%
Bronquitis	12	15	25%
Enfermedades de la piel	8	12	50%
Fatiga y agotamiento	8	12	50%

Datos obtenidos de encuestas a consumidores alemanes realizadas por el Institute for Demoscopy en Allensbach (Alemania).

Tabla 4. Situaciones para las que utilizan preparados de Fitoterapia los consumidores alemanes⁽¹⁶⁾.

Este retorno hacia el uso de los productos de origen natural en Terapéutica ha venido propiciado, en parte, por el retorno hacia lo natural que ha habido de forma general en la sociedad. También han jugado un importante papel los siguientes factores⁽¹³⁾:

- El descubrimiento de efectos adversos en fármacos de síntesis.
- El mejor conocimiento químico, farmacológico y clínico de las drogas vegetales y sus productos derivados.
- El desarrollo de métodos analíticos que facilitan el control de calidad.
- El desarrollo de nuevas formas de preparación y de administración de los medicamentos fitoterápicos. Así, por ejemplo, en el mercado francés (FIGURA 2), las cápsulas de droga pulverizada y de extractos (44%) han superado ampliamente a los preparados tradicionales para infusión y tisana (27%), que están en segundo lugar, seguidos por las formas líquidas (17%)⁽²⁰⁾.
- El aumento de la automedicación, ya que los productos fitoterápicos tienen, por lo general, márgenes terapéuticos más amplios y son, por tanto, más aptos para la automedicación.

Los medicamentos fitoterápicos o fitofármacos, salvo raras excepciones, no son apropiados para situaciones agudas o de emergencia, razón por la

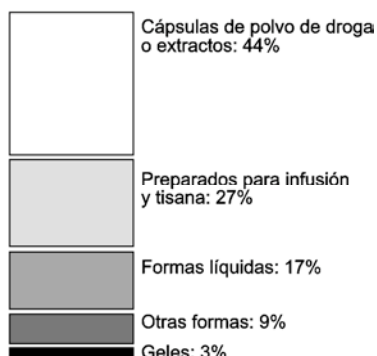


FIGURA 2. Porcentaje de las diferentes formas de administración de los preparados de Fitoterapia en el mercado francés en el año 1996⁽²⁰⁾.

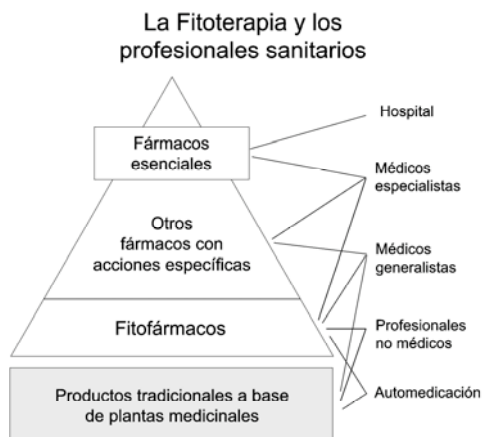


FIGURA 3. Régimen de utilización de los preparados a base de plantas medicinales⁽²²⁾.

cual tienen poca o nula trascendencia en el medio hospitalario. Son prescritos principalmente por médicos generalistas, a veces también por especialistas, o utilizados en régimen de automedicación, frecuentemente después del consejo de profesionales sanitarios no médicos, especialmente farmacéuticos (FIGURA 3)^(21, 22). Los médicos generalistas alemanes, dependiendo de la patología, tratan entre un 8% y un 25% de los casos con este tipo de medicamentos (TABLA 5)⁽¹⁶⁾. Se ha llegado a la situación que las ventas de algunos preparados fitoterápicos superan a las de los fármacos sintéticos empleados para la misma patología. Así, el año 1994 en Alemania las ventas de preparados a base de sumidad de hipérico doblaron las del Prozac® (fluoxetina), con valores de 61 millones DM y 30 millones DM, respectivamente⁽²³⁾.

La mayor parte de los pacientes tratados con Fitoterapia presentan síntomas leves o moderados, o bien afecciones crónicas⁽²¹⁾. Estas últimas son particularmente importantes en la población de edad avanzada, y la su incidencia va en aumento gracias, precisamente, al aumento en la esperanza de vida. Requieren preparados con un margen terapéutico amplio, razón por la cual la Fitoterapia puede ser de gran utilidad en este tipo de afecciones.



Situación	Tratados con Fitoterapia (%)
Síndromes psico-vegetativos	25
Enfermedades respiratorias	16
Enfermedades cardio-circulatorias	13
Enfermedades del sistema digestivo	9
Enfermedades del aparato locomotor	13
Enfermedades uro-genitales	8

Tabla 5. Patologías tratadas con medicamentos de Fitoterapia por los médicos generalistas de Alemania ⁽¹⁶⁾.

El concepto actual de Fitoterapia

Para situar los límites de la Fitoterapia en la Terapéutica actual, y por tanto el concepto actual de la misma, hemos de partir de las tres premisas siguientes ⁽¹³⁾:

- Si bien los productos fitoterápicos suelen tener márgenes terapéuticos más amplios y suelen producir menos efectos adversos que los fármacos sintéticos, natural no es sinónimo de inocuo.
- Actualmente existe una base científica que sustenta la eficacia de muchos productos fitoterápicos para determinadas indicaciones.
- La eficacia se consigue sólo con el uso adecuado de los preparados fitoterápicos, tanto en lo que respecta a las indicaciones como a la forma de administración y la dosificación.

Por tanto, no debemos maximizar ni minimizar las posibilidades de la Fitoterapia. El lugar que esta ha de ocupar en la Terapéutica es, ni más ni menos, aquel para el cual ha demostrado su utilidad.

Entre los productos de origen vegetal, los hay de diferente grado de potencia farmacológica: muy potentes (hoja de digital y sus principios activos, como la digoxina), relativamente poco potentes (capítulos de manzanilla, sumidad de espino albar y sus extractos) y potencia intermedia (como la flor de árnica y la raíz de regaliz). Si bien de la definición de Fitoterapia se deduce que esta puede utilizar cualquiera producto de origen vegetal, independientemente de su potencia farmacológica y su toxicidad, la realidad es que el término Fitoterapia suele aplicarse a la utilización terapéutica de productos de los dos últimos grupos, es

decir con una actividad suave o moderada, con márgenes terapéuticos relativamente amplios, que dan lugar a tratamientos menos agresivos y que hacen de la Fitoterapia una terapéutica suave. Desde este punto de vista, la Fitoterapia se considera especialmente útil en el tratamiento de afecciones leves o moderadas, así como de afecciones crónicas ^(13, 24).

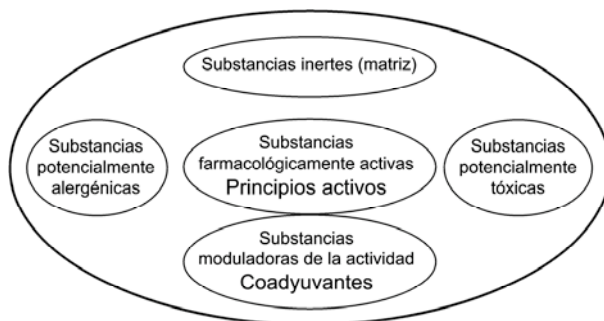
4. Los medicamentos fitoterápicos

Para el desarrollo de una Fitoterapia racional, además de tener claras sus posibilidades y sus límites, que hemos intentado esbozar en el apartado anterior, es necesario disponer de medicamentos a base de plantas que, como cualquier otro medicamento, tengan garantizadas su calidad, seguridad y eficacia. Las características particulares de las drogas vegetales y extractos (complejidad, acción moderada, desconocimiento de componentes activos, etc.), así como factores económicos, dificultan el diseño y realización de estudios terapéuticamente relevantes, tanto en el ámbito experimental como en el clínico. No obstante, en los últimos años se ha incrementado considerablemente el número de ensayos clínicos, pieza clave para la demostración de la eficacia y la evaluación de la seguridad. El control de calidad tiene una importancia especial en este tipo de productos, ya que es la base para garantizar la reproducibilidad de la seguridad y la eficacia.

Los medicamentos fitoterápicos son aquellos cuyos ingredientes activos están constituidos exclusivamente por productos de origen vegetal, que han de estar convenientemente preparados, dándoles la forma farmacéutica más adecuada para su administración al paciente. Por tanto, para la elaboración de medicamentos fitoterápicos se pueden emplear, principalmente:

- Drogas vegetales, que generalmente se presentan troceadas o pulverizadas.
- Productos obtenidos por extracción.
- Principios activos purificados.

Desde el punto de vista de la elaboración de medicamentos y el control de la calidad, el último grupo no presenta grandes diferencias con los fármacos de síntesis. Cuando los medicamentos tienen como principios activos drogas vegetales o productos extractivos solemos hablar de medicamentos a base de plantas o de preparados a base

FIGURA 4. Complejidad de las drogas vegetales ⁽²⁵⁾.

de plantas medicinales. Estos dos grupos, drogas vegetales y productos extractivos, son sistemas multicomponentes, con una composición compleja (FIGURA 4). Además de sus ingredientes activos principales, que determinan el tipo de acción que producirán, contienen otros constituyentes que pueden modificar el efecto de los principales (coadyuvantes), por ejemplo modificando su estabilidad o su biodisponibilidad. Las drogas vegetales contienen también otras sustancias sin actividad farmacológica (matriz inerte) o que incluso pueden causar efectos adversos, por su toxicidad o por su potencial alérgico, por ejemplo. Esto explica porque de una misma planta pueden elaborarse medicamentos con acciones cualitativamente diferentes, dependiendo de la parte de la planta utilizada (droga vegetal), su calidad o el disolvente y el proceso empleados para su extracción ^(25, 26).

Si consideramos que la Historia de la Fitoterapia comprende más de 2000 años desde la antigüedad a la era moderna, resulta razonable asumir que muchas de las plantas medicinales empleadas durante este periodo no sólo son capaces de ejercer determinadas acciones sino que no tienen, en general, efectos secundarios severos. En caso contrario, no habrían superado el paso de tantas épocas y culturas. Resultaría frívolo relegar la experiencia colectiva de más de 50 generaciones de médicos y pacientes a la consideración de un "efecto placebo" ⁽²⁷⁾. Ahora bien, el uso tradicional de una determinada droga vegetal, que principalmente se realiza en forma de tisana, generalmente no constituye una prueba suficiente de eficacia terapéutica a la luz de los requerimientos actuales

para los medicamentos. Hay que considerarlo, más pronto, como un punto de partida para el desarrollo de medicamentos, y en ello se basa la Etnofarmacología ⁽²⁸⁾.

Calidad

La calidad es un requisito básico de los medicamentos, no sólo por su significación intrínseca, sino porque constituye la base sobre la que reposa la reproducibilidad de los parámetros de seguridad y eficacia (FIGURA 5) ^(6, 25, 29, 30). Ello resulta aún más importante en los medicamentos a base de plantas medicinales, en los que la problemática es mucho más compleja que en los fármacos de síntesis. Algunos aspectos (TABLA 6), que no se dan en estos últimos, pueden influenciar la calidad de los fitofármacos ^(29, 31). Como hemos visto, generalmente se trata de sistemas complejos, mucho más difíciles de caracterizar que un compuesto puro, sea sintético o natural. Frecuentemente no se conocen las sustancias responsables

FIGURA 5. La calidad en los medicamentos a base de plantas ⁽²⁹⁾.

- Los fitofármacos son mezclas de múltiples constituyentes.
- El/los principio/s activo/s no siempre es/son bien conocido/s.
- Pueden no existir métodos de análisis selectivos.
- Los compuestos de referencia no siempre están disponibles comercialmente.
- Variabilidad del material vegetal (biodiversidad, quimiotipo, etc.).
- Influencia del proceso de recolección, desecación y almacenamiento.
- Influencia del proceso de extracción.

TABLA 6. Problemas relacionados con la calidad de las drogas vegetales. Adaptado de Bauer ⁽²⁹⁾.

de la actividad farmacológica o esta es debida a diversas sustancias. Por otra parte, no siempre las sustancias de referencia están comercializadas o existen métodos de análisis específicos. Además hemos de tener en cuenta la variabilidad del material biológico (por el origen, por la presencia de quimiotipos, etc.), así como la influencia que puede tener el proceso de recolección y manipulación subsiguiente, incluido, en su caso, el proceso de extracción.

Ello nos lleva al concepto de calidad global, que comienza ya en el proceso de recolección o incluso antes, durante su cultivo. La Agencia Europea del Medicamento (EMA), ha abordado recientemente este tema con un documento sobre los Puntos a considerar sobre las buenas prácticas agrícolas y de recolección para materias primas de origen vegetal ⁽³²⁾. Por otra parte, está claro que la calidad está estrechamente ligada al resto del proceso de fabricación de medicamentos a base de plantas, desde la definición y control de las materias primas, la descripción y control del proceso de fabricación, así como el control del producto acabado y el ensayo de estabilidad. En este sentido, los documentos guía sobre calidad de los medicamentos a base de plantas ⁽³³⁾ y sobre especificaciones (procedimientos de ensayo y criterios de aceptación para drogas vegetales, preparaciones a base de drogas vegetales y medicamentos a base de plantas) ⁽³⁴⁾, elaborados por la EMA y que entraron en vigor en enero de 2002, constituyen un buen marco de referencia.

Además de las regulaciones citadas y de otras en el ámbito europeo o nacional, las exigencias relacionadas con el control de la calidad de las drogas vegetales, así como los métodos a utilizar, se recogen principalmente en las farmacopeas, tanto la europea como las nacionales. Entre las farmacopeas nacionales, la alemana, la francesa, la suiza y la italiana son las que contienen un número mayor de monografías dedicadas a drogas vegetales y derivados.

La Farmacopea Europea, dependiente del Consejo de Europa, es un reflejo de la alta calidad de la Fitoterapia en Europa y proporciona una colección casi única de monografías oficiales de alto nivel sobre drogas vegetales y derivados, de alcance mundial gracias a la existencia de versiones en numerosos idiomas, en algunos casos dentro de las farmacopeas nacionales. La versión española constituye la *Real Farmacopea Española* ⁽³⁵⁾, y desde el grupo de expertos de Fitoquímica de esta Farmacopea, España participa activamente en la elaboración de monografías de la Farmacopea Europea.

La Farmacopea Europea decidió, en 1998, duplicar el grupo de expertos dedicado a drogas vegetales y productos extractivos, de manera que en este momento son dos (13A y 13B) los grupos (denominados de Fitoquímica) que trabajan en este campo. Además, los grupos 13H (aceites fijos y derivados) y 11 (Química orgánica - productos naturales) también tratan, al menos en parte, sobre derivados de origen vegetal. La intensidad de su trabajo queda reflejada en el hecho de que en el periodo de validez de la 3ª edición de la Farmacopea Europea (1997-2001), en el que se ha publicado el volumen principal más 4 suplementos (uno por año), prácticamente se ha duplicado el número de monografías dedicadas a drogas vegetales y derivados (aceites esenciales, extractos, etc.) (FIGURA 6). Este número se incrementa cada año y el programa de trabajo de los grupos implicados prevé, en este momento, el desarrollo de unas 100 monografías más ^(14, 36). En la 4ª edición de la Farmacopea Europea ⁽³⁷⁾, incluido su primer suplemento, el número de monografías supera las 150, entre las cuales predominan las de partes de plantas (TABLA 7). Además, en los últimos años ha publicado normativas específicas referidas a los ensayos de contamina-

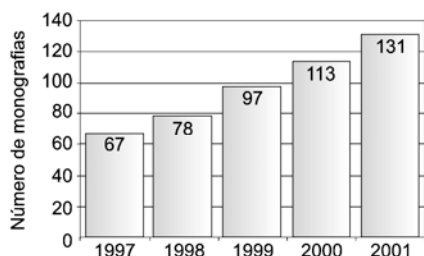


FIGURA 6. Evolución del número de monografías de drogas vegetales y derivados en la 3ª edición de la Farmacopea Europea (1997-2001).

ción, definición de extractos, etc., y se han puesto las bases técnicas que permitirán el desarrollo de numerosas monografías de extractos.

En sus monografías, la Farmacopea Europea aborda todos aquellos parámetros que en cada caso son convenientes para describir la calidad de un producto, y que están listados en la TABLA 8. La implantación de diversos métodos analíticos, particularmente la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la cromatografía de gases (GC), ha contribuido decisivamente a afrontar la complejidad de estos productos, no sólo para la valoración de constituyentes sino también para la obtención de su "huella dactilar" (perfil cromatográfico) ⁽³⁸⁾.

En la Unión Europea, la evaluación de la calidad, no comporta grandes problemas, gracias al alto nivel y a la larga tradición científica de los países miembros en el campo de la Fitoquímica y la Farmacognosia. En cambio se crea más controversia en torno a la evaluación de la seguridad y la eficacia ⁽⁴⁰⁾.

Monografías de drogas vegetales y derivados en la Farmacopea Europea (2002)	
Partes de planta	92
Exudados / almidones / mucílagos	15
Aceites esenciales	18
Extractos	12
Aceites fijos / ceras	15
Total	153

TABLA 7. Monografías de drogas vegetales y derivados en la 4ª edición de la Farmacopea Europea (2002), incluido el suplemento 4.1. ⁽³⁷⁾.

Parámetros de calidad para drogas vegetales y derivados

- Definición clara y científica
- Identidad
 - Características macro y microscópicas
 - Características organolépticas
 - Perfil cromatográfico ("huella dactilar")
 - Reacciones de identificación
- Pureza
 - Humedad
 - Cenizas
 - Constantes físicas
 - Materia extraña
 - Disolventes residuales
 - Contaminación microbiana
 - Metales pesados
 - Residuos de pesticidas
 - Aflatoxinas
 - Radioactividad
 - Adulteraciones
- Valoración
 - Contenido en principios activos o marcadores

TABLA 8. Parámetros a considerar en la descripción de la calidad de drogas vegetales y derivados. Elaborado a partir de Bauer ⁽²⁹⁾ y Vlietinck ⁽³⁹⁾.

Seguridad

Muchas drogas provienen de la Medicina Tradicional y han sido utilizadas durante siglos. Ello proporciona una cierta garantía de su inocuidad, principalmente en lo que respecta a su toxicidad aguda. Probablemente, este uso ancestral ha influido en la percepción generalizada por parte de la población de que natural es sinónimo de inocuo. En una encuesta realizada en Alemania (FIGURA 7), un 80 % de la población consideraba que el riesgo ligado a la utilización de productos naturales era bajo, mientras que un 84% consideraba que el riesgo de los fármacos sintéticos era alto o moderado ⁽²⁶⁾.

Los datos procedentes de los centros de control de intoxicaciones de EEUU concuerdan con esta percepción. Así, el número de exposiciones (de cualquier clase: intencionadas o no, reacciones adversas, etc.) declaradas en 1998 para suplementos alimentarios (que en EEUU incluyen los preparados a base de plantas, además de otros

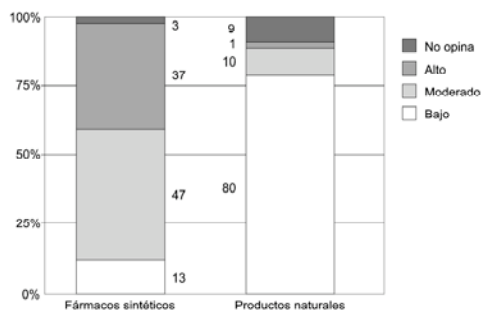


FIGURA 7. Percepción del riesgo ligado al uso de fármacos sintéticos y productos naturales por parte de la población alemana (26).

productos), fue menor de 7.000, mientras que las declaradas para todos los productos farmacéuticos fueron más de un millón. Entre las primeras no hubo ninguna muerte, un 0,3% de las reacciones fueron severas y un 2,4% moderadas. Entre las correspondientes a todos los productos farmacéuticos, hubo 868 muertes, un 1,3% de las reacciones fueron severas y un 5,8% moderadas (41).

Ahora bien, a pesar de que las drogas vegetales y sus derivados suelen presentar un margen terapéutico amplio, no están exentas de posibles efectos adversos, interacciones y contraindicaciones. De ahí que la evaluación de su seguridad deba realizarse con los criterios aplicados a los otros medicamentos y deba sustentarse, siempre que sea posible, en la existencia de documentación científica relevante sobre su toxicidad, efectos secundarios, interacciones, contraindicaciones, mutagenicidad, etc.

Como ejemplo, en la TABLA 9 se resume un estudio sobre los datos de seguridad registrados en las monografías de la Comisión E del Ministerio de Sanidad Alemán disponibles en 1992. En un 66% de las monografías figura alguna contraindicación o efecto secundario, y en un 20% se considera que no hay suficiente evidencia de la eficacia. Entre los posibles riesgos predominan las reacciones alérgicas a los constituyentes de la droga en personas sensibles, alteraciones gastrointestinales, embarazo y lactancia. En un 12% de las monografías se limita la duración del tratamiento (42).

	Número de monografías	Porcentaje del total
Relación eficacia / seguridad		
Citan algún tipo de riesgo.	188	66%
Evidencia de la eficacia considerada insuficiente	58	20%
Contraindicaciones		
Posible alergia a sus componentes	63	22%
Embarazo y lactancia	24	8,5%
Presencia de cálculos biliares	15	5%
Inflamaciones renales	7	2%
Efectos secundarios		
Alteraciones gastrointestinales	35	12%
Reacciones alérgicas	30	11%
Fotosensibilización	5	2%
Interacciones		
Alteraciones de la absorción de otros medicamentos	7	2%
Advertencias para la prevención de riesgos		
Limitación del tiempo de utilización	35	12%

TABLA 9. Datos sobre seguridad registrados en las monografías de la Comisión E del Ministerio de Sanidad Alemán. Datos obtenidos del análisis de 285 monografías (42).



Eficacia

Existen diferentes parámetros que contribuyen a demostrar la eficacia de un preparado de Fitoterapia, pero no todos tienen la misma relevancia. Entre estos parámetros se encuentra el conocimiento de los principios activos de la droga, los resultados obtenidos en ensayos farmacológicos experimentales y la experiencia clínica. Sin ningún lugar a dudas, es este último el de mayor interés.

Conocer los principios activos, es decir, las estructuras químicas responsables de una determinada actividad, establece una relación directa causa-efecto y puede ser útil para explicar los mecanismos de acción y para el desarrollo de estudios farmacocinéticos. Existen numerosos avances en el conocimiento de los principios activos de las drogas vegetales y de sus mecanismos de acción. No podemos olvidar que la actividad de una droga o de sus extractos no será exactamente igual que la del su principio activo aislado, y que sus efectos se deben frecuentemente a la coexistencia de diversos constituyentes químicos, que en conjunto serán responsables de su actividad. Recordemos, como ejemplo, los diversos grupos de ginsenósidos de la raíz de ginseng, o los flavonoides, diferentes terpenoides y acetilenos de la flor de manzanilla. Está documentado que los diferentes componentes de una droga pueden dar lugar a fenómenos de sinergia, como sucede, por poner un solo ejemplo, entre los ginkgólidos de la hoja de ginkgo y entre estos y los otros componentes de la droga ⁽⁴³⁾. Hemos de tener en cuenta además, que para un número importante de drogas vegetales no se conoce aún con certeza cuáles son las sustancias responsables de sus efectos farmacológicos.

En cualquier caso, la demostración de la acción en sí y su mecanismo necesita la realización de ensayos farmacológicos experimentales in vivo e in vitro, que pueden realizarse tanto a partir de los principios activos purificados como de los extractos de la droga. Sin embargo, frecuentemente, los efectos de los fitofármacos son observados inicialmente de forma empírica en pacientes humanos que han seguido algún tratamiento a base de drogas vegetales o de sus derivados, y puede resultar difícil diseñar un modelo experimental en animales en el que se pueda demostrar este efecto terapéutico. Esto es factible en el caso de

extractos con efectos agudos (laxantes hidroxiantracénicos, por ejemplo), pero es más difícil para aquellos que presentan un largo periodo de latencia (extractos de raíz de valeriana, por ejemplo). Por otra parte, la aplicación de los resultados de los estudios farmacológicos in vitro a pacientes presenta la dificultad de la determinación de las características farmacocinéticas de los extractos vegetales, con una composición compleja, y de saber si sus principios activos (con frecuencia desconocidos) son capaces de llegar al lugar de acción después de la administración oral en humanos o animales ⁽²⁶⁾.

Por todo ello, una característica diferencial importante en el desarrollo de fitofármacos respecto a los fármacos de síntesis reside en la priorización de la investigación clínica sobre la farmacológica experimental. En última instancia, serán los conocimientos acumulados a partir de la experiencia clínica los que sustentarán la demostración de la eficacia en humanos. Esta experiencia clínica puede provenir de la experiencia médica documentada de forma científica, de estudios epidemiológicos, de estudios casuísticos, o de la realización de ensayos clínicos ⁽⁴⁰⁾. Estos últimos se consideran, en realidad, la pieza clave para la demostración de la eficacia, sin que ello signifique renunciar al valor de los otros.

Uno de los factores más críticos en Fitoterapia ha sido siempre, precisamente, la escasez de ensayos clínicos y de investigación farmacológica con orientación terapéutica. Ello se ha debido a diversas razones, entre las cuales cabe destacar las características particulares de este tipo de preparados (complejidad, amplitud de las especificaciones, necesidad de un periodo de latencia, etc.), así como a razones económicas y comerciales. No se pueden dejar de lado, tampoco, los posibles efectos psicodinámicos, cuya contribución a la eficacia de los medicamentos puede ser importante en el tratamiento de algunas patologías (depresión, por ejemplo), independientemente de que se trate de fitofármacos o de fármacos de síntesis ⁽⁴⁴⁾.

Una característica importante de muchos medicamentos fitoterápicos es que no producen efectos inmediatos, sino que actúan después de un periodo de latencia que puede llegar a varias semanas, a pesar de que se puedan detectar efectos agu-



dos en experimentos farmacológicos. Ello, junto con sus efectos leves o moderados y los posibles efectos psicodinámicos, dificulta el diseño de los ensayos clínicos.

Entre las razones económicas, además del elevado coste de los ensayos clínicos, se encuentra la imposibilidad de patentar una droga vegetal y en general la dificultad de proteger de forma efectiva los derechos sobre los derivados de las drogas vegetales, particularmente los extractos. Por otro lado, desde un punto de vista comercial, parece que muchas veces las indicaciones tradicionales están mejor posicionadas que las indicaciones demostradas. No obstante, probablemente debido al endurecimiento de las legislaciones nacionales y de la propia Unión Europea y la constatación por parte de la industria del valor práctico de la investigación farmacológica y clínica en Fitoterapia, en los últimos años se ha incrementado la realización de ensayos clínicos controlados, principalmente con extractos estandarizados. Estos ensayos han contribuido notablemente a mejorar la definición de las indicaciones y la posología, así como a detectar posibles efectos adversos, interacciones, etc.

La evaluación crítica de la información sobre seguridad y eficacia: las monografías

Existe un gran volumen de información científica sobre la química, farmacología, toxicología y clínica de las drogas vegetales y derivados, pero se encuentra muy dispersa y su relevancia en la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de un preparado puede ser muy variable. Es importante compilar esta información y es necesario efectuar una evaluación crítica. En este sentido, destaca el importante esfuerzo realizado por algunos organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), ESCOP (*European Scientific Cooperative for Phytotherapy*) en el ámbito europeo, o la Comisión E del Ministerio de Sanidad Alemán, que fue la pionera en este tipo de análisis. Por lo que se refiere a las plantas medicinales iberoamericanas, el CYTED (*Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo*), dentro de su subprograma X (*Química Fina Farmacéutica*), también está iniciando el desarrollo de monografías.

Mientras que las monografías de ESCOP y de la Comisión E Alemana abordan esencialmente los

temas relacionados con seguridad y eficacia, las monografías de la OMS, de las cuales se han publicado 28 hasta el momento ⁽⁴⁵⁾, son más amplias e incluyen también información relacionada con la calidad.

Todas estas monografías se perfilan como un instrumento de gran utilidad en la evaluación de preparados basados en plantas medicinales, también para las agencias evaluadoras de medicamentos de las administraciones estatales y europea.

Las monografías de la Comisión E del Ministerio de Sanidad alemán

La Comisión E es un comité multidisciplinar de expertos, constituido en el seno del Ministerio de Sanidad Alemán, para revisar la información disponible (publicaciones, datos proporcionados por las industrias, etc.) sobre los ingredientes de los medicamentos a base de plantas. El resultado fue la revisión de más de 300 drogas vegetales y algunos extractos, y la publicación (a partir de 1984) de unas 400 monografías de los productos citadas y algunas asociaciones de los mismos. La información incluida en las mismas, que es más reducida en las negativas, figura en la TABLA 10. Aproximadamente el 30% de las monografías son negativas, es decir, se considera que la eficacia no está suficientemente probada o que la relación riesgo / beneficio hace no recomendable su uso. Las citadas monografías están disponibles en inglés ⁽¹⁶⁾ y en catalán (a través de la BBS del Colegio de Farmacéuticos de Barcelona).

Las monografías de ESCOP

ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) está constituida por la reunión de sociedades científicas de diversos países relacionadas con la Fitoterapia y las plantas medicinales. Actualmente tiene 20 miembros repartidos en diferentes categorías, entre los cuales se encuentran la Sociedad Española de Fitoterapia (SEFIT) y algunas sociedades de países no europeos (Australia, India, USA).

ESCOP fue creada en 1989 con el objetivo general de promover el progreso del conocimiento científico de los medicamentos a base de plantas y dar soporte a la armonización de las regulaciones aplicadas en el ámbito europeo.

Una de las principales tareas de ESCOP ha sido la publicación de 60 monografías de drogas vegeta-



Esquema de las monografías de la Comisión E del Ministerio de Sanidad Alemán	
Negativa	Positiva
• Nombre de la droga • Composición • Propiedades farmacológicas, farmacocinética y toxicología • Datos clínicos 1. Usos 2. Riesgos • Evaluación	• Nombre de la droga • Composición • Propiedades farmacológicas, farmacocinética y toxicología • Datos clínicos 1. Usos 2. Contraindicaciones 3. Efectos secundarios 4. Interacciones medicamentosas 5. Dosificación 6. Forma de administración 7. Riesgos • Evaluación

TABLA 10. Esquemas utilizados a partir de 1992 por la Comisión E del Ministerio de Sanidad Alemán para sus monografías.

les ⁽⁴⁶⁾, que en un formato tipo SPC (Summary of Product Characteristics) efectúan una revisión exhaustiva y objetiva de la información bibliográfica existente para cada una de ellas. El contenido de las monografías se esquematiza en la TABLA 11.

La evaluación de la calidad, seguridad y eficacia en la Agencia Europea del Medicamento: el grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas (HMPWG)

La evaluación de los medicamentos a base de plantas debe seguir las mismas pautas que los otros medicamentos con indicaciones similares. De acuerdo con la directiva 65/65 EEC, esta evaluación es necesaria para obtener el correspondiente registro como medicamento. No obstante, las reglamentaciones existentes, generalmente diseñadas pensando en principios activos constituidos por una sola molécula, no siempre se adaptan a sistemas complejos, como es el caso de las drogas vegetales y extractos, de los cuales, además, frecuentemente no se conoce con certeza los componentes responsables de su actividad. Por otra parte, las diferencias existentes en la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia entre los diferentes países pueden representar un riesgo para el consumidor y dificultar la libre circulación de medicamentos a base de plantas en la Unión Europea. Por estas razones, por iniciati-

Esquema de una monografía ESCOP
• Definición • Composición • Datos clínicos • Indicaciones • Posología y forma de administración (Dosis, vía, duración del tratamiento) • Contraindicaciones • Precauciones especiales • Interacciones • Embarazo y lactancia • Efectos sobre la conducción y el uso de máquinas • Efectos indeseables • Sobredosificación • Características farmacológicas • Farmacodinamia (<i>in vitro</i>, <i>in vivo</i>, en humanos, estudios clínicos) • Farmacocinética • Seguridad preclínica (Toxicidad aguda, a dosis repetidas, subcrónica, mutagenicidad, teratogenicidad, etc.) • Seguridad clínica • Bibliografía

TABLA 11. Esquema de las monografías ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy).

va del Parlamento Europeo, la Comisión Europea y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), se creó, en el seno de esta última, un grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas, el *Working Group on Herbal Medicinal Products* (HMPWG). Inició sus trabajos como grupo temporal a principios de 1997, pero en 1999 se le otorgó el estatus de permanente. Es un grupo de expertos que representa un excelente instrumento de trabajo para la necesaria adaptación y armonización de la legislación europea.

Sus principales objetivos son:

- Recoger la experiencia de los estados miembros en el campo de los medicamentos a base de plantas.
- Proporcionar soporte a los solicitantes de registros y a las autoridades competentes.
- Preparar recomendaciones sobre los criterios para la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos a base de plantas.
- Revisar la legislación existente, teniendo en cuenta las particularidades de los medicamentos a base de plantas.

El HMPWG trabaja en las áreas de la calidad, seguridad y eficacia, efectuando propuestas que afecten a la aplicación de normas GMP y GAP, así como la adaptación de las regulaciones, las instrucciones a los solicitantes de registros, el formato de los informes de expertos, etc.

La demostración de seguridad y eficacia, no sólo es proporcionada por la realización de nuevos estudios farmacológicos y toxicológicos o por nuevos ensayos clínicos a doble ciego, controlados y

aleatorizados. De acuerdo con el artículo 4 n° 8a) ii) de la directiva 65/65 EEC, cuando los componentes de la especialidad farmacéutica tengan una utilización médica bien establecida, se puede utilizar también la literatura científica publicada, siempre y cuando esta proporcione suficiente evidencia de la eficacia así como de un nivel aceptable de seguridad. La posibilidad de solicitudes de registro basadas en un dossier bibliográfico representa una vía importante en el caso de los medicamentos a base de plantas, dado el gran volumen de información bibliográfica existente para muchas drogas vegetales y derivados. La situación de los medicamentos a base de plantas, en este aspecto, no difiere de la de otros fármacos utilizados para indicaciones menores ⁽⁴⁰⁾.

Debido a la falta de criterios consolidados, los términos uso medicinal bien establecido, eficacia reconocida y nivel aceptable de seguridad, se prestan a diferentes interpretaciones por parte de las diferentes agencias sanitarias y, por tanto pueden constituir una fuente de problemas en el mutuo reconocimiento y en la consecución de la armonización en el seno de la UE. Consciente de ello, el HMPWG ha elaborado propuestas y recomendaciones destinadas a favorecer la armonización de los criterios de evaluación de seguridad y eficacia.

Para la evaluación de la eficacia clínica, se reconocen diversos niveles de evidencia (TABLA 12), que van desde la existencia de meta-análisis de ensayos clínicos hasta a los informes de comités de expertos o la experiencia clínica de autoridades reconocidas en este campo. El HMPWG propone

Nivel	Tipo de evidencia ⁽¹⁾
Ia	Evidencia obtenida de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	Evidencia obtenida de como mínimo un ensayo controlado y aleatorizados
IIa	Evidencia obtenida de como mínimo un ensayo bien diseñado, controlado, sin aleatorización
IIb	Evidencia obtenida de como mínimo un estudio de otro tipo, casi-experimental y bien diseñado
III	Evidencia obtenida de estudios descriptivos, no experimentales, bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos controlados
IV	Evidencia obtenida de informes de comités de expertos o de opiniones y/o experiencia clínica de autoridades respetadas

⁽¹⁾ Basado en tablas originales de la AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research, EEUU) y de la OMS.

TABLA 12. Niveles de evidencia para el reconocimiento de la eficacia ⁽⁴⁷⁾.



que las exigencias para el reconocimiento de la eficacia y la documentación requerida apoyar una determinada indicación dependan del tipo y gravedad de la indicación. Así, para el tratamiento de alteraciones menores, puede ser adecuado un nivel de evidencia más bajo, que deberá ser evaluado conjuntamente con otros parámetros, como nivel de riesgo, experiencia de uso, existencia de datos farmacológicos experimentales, etc. ⁽⁴⁷⁾.

Por otra parte, ya hemos mencionado anteriormente el gran interés que tiene la existencia de monografías científicas que recopilen de forma crítica la información existente para un determinado producto, particularmente las de ESCOP y OMS. El HMPWG ha propuesto que estas monografías puedan ser utilizadas para dar soporte a la demostración de la seguridad y eficacia en las solicitudes bibliográficas de registro ⁽⁴⁷⁾. Además, el HMPWG ha redactado una serie de fichas-resumen de las características de producto (core-SPC) para drogas vegetales, a partir de las monografías ESCOP. Las core-SPC surgidas del EMEA constituyen, por tanto, documentos consensuados y aprobados por la Unión Europea, que facilitan el mutuo reconocimiento de los registros de medicamentos a base de plantas.

En lo que respecta a la evaluación del nivel de seguridad, el HMPWG considera que este ha de estar en relación con la indicación reivindicada, y ha redactado un documento guía sobre el ensayo no clínico de preparaciones a base de drogas vegetales con una larga experiencia en el mercado ⁽⁴⁸⁾.

Finalmente hay que comentar que existe un numeroso grupo de preparados tradicionales a base de plantas medicinales que se han utilizado durante un largo periodo de tiempo, para los cuales no se dispone de suficiente literatura científica publicada para demostrar un uso medicinal bien establecido, en la forma que requieren las directivas y regulaciones de la UE. Los ensayos necesarios, normalmente son demasiado costosos para que los puedan emprender las empresas implicadas, que normalmente son de tamaño pequeño o mediano. Como consecuencia, la situación legal y práctica de los preparados tradicionales a base de plantas medicinales varía mucho entre los diferentes estados miembros de la UE, con el correspondiente impacto negativo sobre la protección

de la salud de la población y el libre movimiento de bienes en el interior de Europa. Para hacer frente a esta situación, teniendo en cuenta que la protección de la salud es un objetivo fundamental de la legislación farmacéutica, se está elaborando una nueva Directiva Europea que ha de implementar un proceso especial de registro para este tipo de preparados. Este registro permitirá la comercialización de una serie de preparados tradicionales a base de plantas medicinales, sin que sea necesario aportar datos ni documentación de ensayos sobre su eficacia y seguridad. En lo que respecta a la calidad y el proceso de fabricación, en cambio, deberá cumplir los mismos requisitos exigidos para el registro de medicamentos.

5. La información y la formación en Fitoterapia

En los últimos 30 años se han producido espectaculares avances tecnológicos que han alterado drásticamente la forma de almacenar, recuperar, evaluar y distribuir la información sobre medicamentos. El proceso de obtención de información se ha hecho más eficiente y focalizado, y el tiempo necesario para enviar información se ha reducido mucho. También ha cambiado la naturaleza de las informaciones buscadas y el tipo de solicitantes de información. No pretendemos hacer un análisis detallado de ello, que no es el objeto de nuestro trabajo, pero sí queremos destacar que hemos llegado a un acceso generalizado, no sólo de los profesionales, sino también de los consumidores, a la información sobre medicamentos, de forma casi instantánea, a través de Internet. Sin embargo la información que llega a través de Internet, es frecuentemente poco sistematizada, desestructurada y de calidad heterogénea. La información es tan fácil de obtener a partir de organizaciones o individuos que tienen un alto grado de fiabilidad, como de fuentes que proporcionan información cuestionable, poco cuidada y/o equívoca ⁽⁴⁹⁾.

Esta problemática es aún más acusada en el campo de la Fitoterapia y no queda reducida a la información electrónica, sino que afecta también a la información impresa. Efectivamente, existen numerosos libros que sustentan sus afirmaciones únicamente en la utilización popular, que, si bien es un buen punto de partida (en eso se basa la Etnofarmacología), resulta, por si sola, insuficiente



te para justificar la utilización de un preparado a base de plantas medicinales como medicamento. Por otra parte, cualquier persona a la cual "le gustan las plantas" se atreve a escribir sobre plantas medicinales, muchas veces con la mejor voluntad pero sin la base crítica necesaria para seleccionar las fuentes de información. Este hecho, que probablemente es inimaginable en otros temas (por ejemplo la Física Nuclear o la Tecnología de nuevos materiales), hace que el volumen de información poco rigurosa, equívoca e incluso cuestionable sea relativamente abundante en el campo de las plantas medicinales. Por tanto, es importante abordar la lectura de cualquier documento con el suficiente espíritu crítico, que nos permita rechazar aquellas fuentes poco rigurosas o, simplemente, poco adecuadas ^(14, 50). La evaluación de la información requiere aquí, más que nunca, tener un criterio formado, que no se puede pedir al consumidor pero que sí es exigible al profesional sanitario. Por otra parte, se ha reducido el tiempo que muchos profesionales sanitarios dedican a informar y educar a sus pacientes. Todo ello hace prever un aumento en el número de consultas de los consumidores a los centros de información y a los profesionales, con el farmacéutico de oficina en primera línea. La correcta información del farmacéutico y del médico es crucial para que estos cumplan su labor de forma eficaz. Como principales profesionales competentes en este campo, no solo tienen la responsabilidad de garantizar la calidad de los medicamentos fitoterápicos, sino que también, especialmente desde la oficina de farmacia o de la consulta en cada caso, han velar por su correcta utilización a través de la prescripción, la información y el consejo al paciente. Por tanto, resulta imprescindible dar herramientas de información fiables a los profesionales sanitarios, así como la oportunidad de adquirir una formación sólida en Fitoterapia.

Ante esta situación, y precisamente con el objetivo de constituirse en una herramienta útil y rigurosa para el profesional sanitario, un grupo de médicos y farmacéuticos pusimos en marcha la publicación de la Revista de Fitoterapia, que vio la luz en marzo del año 2000. Tiene una periodicidad semestral y una tirada que alcanza los 7.500 ejemplares. Conjuntamente con esta iniciativa, también hemos puesto en marcha la página web

www.fitoterapia.net, que sigue los mismos criterios de rigor y utilidad.

En este orden de cosas, hemos impulsado también la creación de la Sociedad Española de Fitoterapia (SEFIT), que se constituyó en la Facultad de Farmacia de Barcelona el 9 de Noviembre del año 2000 y celebró su primer congreso en Noviembre del 2001. Esta sociedad aglutina principalmente médicos y farmacéuticos, tanto de oficina como de industria y de Universidad, con el objetivo, entre otros, de promover la investigación, la difusión y el uso racional de la Fitoterapia. SEFIT es el representante de España en ESCOP desde el mes de Abril del 2002 y tiene previsto participar también en otras redes internacionales.

En los EEUU, se estima que un 33% de la población adulta toma preparados a base de plantas medicinales, pero más de dos tercios de los pacientes no lo comunica a sus médicos. Debido principalmente a la posibilidad de interacciones y de efectos secundarios, algunos sectores médicos han comenzado a llamar la atención sobre la necesidad que, en el momento de redactar la historia clínica, el médico pregunte a su paciente si toma algún preparado a base de plantas. Los médicos deberían de estar familiarizados con cualquier tipo de medicación que sus pacientes puedan estar tomando, incluidos los preparados fitoterápicos. Por una parte, esta información es necesaria para prevenir, reconocer y tratar posibles problemas asociados con estos preparados. Por otra parte, los conocimientos de Fitoterapia les permitirían utilizar racionalmente estos preparados en beneficio de sus pacientes. Por desgracia, aunque se ha comenzado a impartir conocimientos de Fitoterapia en las enseñanzas de Medicina de algunas Universidades norteamericanas, la mayor parte de los médicos no son conscientes ni de los riesgos ni de los beneficios de la Fitoterapia. Debido a esta situación, desde el sector médico se reclama no sólo disponer de fuentes fiables de información, sino también una formación específica en este campo ^(41, 51-54).

La situación en España está igual o peor. Por desgracia, en el ámbito de las enseñanzas universitarias relacionadas con las Ciencias de la Salud, la situación actual resulta decepcionante. Las Facultades de Medicina todavía no ofrecen, dentro del



primer o segundo ciclo, formación en Fitoterapia. Los alumnos que quieren adquirirla se ven obligados a utilizar otras vías, con el riesgo de que la calidad del resultado formativo se vea resentida. Sólo las Facultades de Farmacia ofrecen dentro de los planes de estudio de la carrera de Farmacia contenidos relacionados con el estudio de las plantas medicinales.

Efectivamente, además de los contenidos de carácter básico relacionados con la Biología Vegetal, los planes de estudio de Farmacia incluyen, entre los contenidos mínimos señalados por la Unión Europea, la Farmacognosia como asignatura obligatoria. Esta asignatura tiene como objetivo formar al futuro farmacéutico en todos los aspectos relacionados con los productos naturales (en especial los de origen vegetal) que tienen interés en Farmacia, desde su definición y obtención hasta su utilización, pasando por sus características químicas, farmacológicas y el control de calidad. Las limitaciones temporales, sin embargo, frecuentemente no permiten tratar algunos temas con la profundidad deseable. La renovación de los planes de estudios de Farmacia realizada en la última década, ha traído la inclusión de la Fitoterapia como asignatura optativa, que ya se imparte en la práctica totalidad de las Facultades de Farmacia españolas ^(55, 56).

Particularmente, en la Facultad de Farmacia de Barcelona, la Fitoterapia se imparte desde el curso 1995-1996, constituyendo una de las asignaturas optativas con mayor número de alumnos matriculados. Hasta el curso 2001-2002, el número acumulado de alumnos se sitúa en torno al millar. Los objetivos docentes perseguidos con esta asignatura son:

- Proporcionar al alumno los conocimientos básicos sobre la utilización terapéutica de productos de origen vegetal, ya sean drogas, extractos u otros preparados.
- Formar al alumno en todos aquellos aspectos que inciden en el diseño racional de los preparados fitoterápicos (acciones farmacológicas, efectos secundarios, interacciones, etc).
- Posibilitar la adquisición de criterios sólidos para la utilización correcta de los preparados fitoterápicos en las diferentes patologías, ateniéndose a sus indicaciones, dosificación, formas de administración, contraindicaciones, etc.

Nos complace encontrar ex-alumnos que, ya farmacéuticos, nos hacen notar la utilidad práctica que los conocimientos adquiridos en esta asignatura tienen para ellos en el su ejercicio profesional. Y nos sabe muy mal cuando otros nos comentan que, en contra de su deseo, no pudieron cursar la asignatura por falta de plaza; los dos hechos ocurren.

Creemos que si la Universidad ha de formar profesionales preparados para responder a las necesidades reales del ejercicio profesional, esta asignatura debería dejar de ser optativa y pasar a tener carácter de obligatoria.

Dentro de la enseñanza universitaria, quedan pendientes todavía otros retos. Por una parte, la inclusión de una asignatura de Fitoterapia dentro de los planes de estudios de otras carreras de Ciencias de la Salud, especialmente Medicina y Enfermería. Por otra parte, sería conveniente ampliar la oferta con estudios que permitan especializarse en los diferentes aspectos relacionados con las plantas medicinales y su utilización (sistemas productivos, control de calidad, utilización terapéutica, I+D, etc.). Existen como mínimo dos formas de desarrollar esta oferta: como estudios de postgrado (utilizada ya por alguna Universidad) o en forma de una licenciatura de segundo ciclo. En ambas líneas se está trabajando en la Universidad de Barcelona.

6. Conclusiones

Ya para acabar, queremos extraer algunas conclusiones de lo que acabamos de decir. Recordemos la pregunta con la que iniciábamos este escrito: La Fitoterapia: ¿una terapéutica para el tercer milenio? Al principio ya hemos anunciado un sí rotundo como respuesta y hemos procurado argumentarlo a lo largo de la exposición.

Efectivamente, diversos factores permiten augurar un futuro prometedor para la Fitoterapia como herramienta terapéutica. Entre ellos, podemos destacar:

- El comportamiento del mercado, tanto en lo que respecta a materias primas como producto acabado.
- La creciente demanda de tratamientos poco agresivos y, en particular, el aumento del interés por los preparados de Fitoterapia por parte de la población.



- La tendencia hacia un uso racional de la Fitoterapia, de acuerdo con sus posibilidades y sus límites.
- El hecho de disponer de medicamentos a base de plantas con calidad, seguridad y eficacia garantizadas.
- La intensa actividad investigadora en el campo de las plantas medicinales, tanto en los aspectos químicos como farmacológicos y clínicos.

En definitiva, pues, se dan la mayor parte de condiciones que justifican nuestra respuesta. No podemos obviar, sin embargo, que quedan algunos retos por superar:

- La falta o insuficiencia de regulaciones legales y su armonización internacional.
- La mejora de la calidad, principalmente a través de una producción controlada desde el inicio de la cadena, con la implantación de normas de buenas prácticas agrícolas y de recolección a los países de origen, que no siempre son europeos.
- La intensificación de la investigación, especialmente la clínica, con un incremento del esfuerzo económico por parte de la industria y también de las instituciones.
- La intensificación de la formación en el ámbito de los estudios de Farmacia y la expansión hacia otras enseñanzas universitarias de las Ciencias de la Salud, particularmente las de Medicina y Enfermería.

Dirección de contacto

Salvador Cañigüeral
Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia
Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona
Avda. Diagonal, 643
08028-Barcelona
caniguer@farmacia.far.ub.es

Referencias bibliográficas

1. De Pascuale A. Pharmacognosy: the oldest modern science. *Journal of Ethnopharmacology* 1984; 11: 1-16.
2. Kuipers SE. Trade in medicinal plants. En FAO, Medicinal plants for forest conservation and health care. Non-wood forest products 11. Roma: FAO, 1995. <http://www.fao.org/docrep/W7261e/W7261e08.htm>
3. Hoareau L, DaSilva EJ. Medicinal plants: a re-emerging health aid. *Electronic Journal of Biotechnology* 1999; 2(2): 56-70.

4. Lange D. Europe's medicinal and aromatic plants: their use, trade and conservation. Cambridge: Traffic International, 1998.
5. Principe PP. The economic significance of plants and their constituents as drugs. En Wagner, H.; Hikino, H.; Farnsworth, N.R. (Eds.), *Economic and medicinal plante research*. Vol. 3, pp. 1-17. London: Academic Press, 1989.
6. Busse W. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. *Drug Information Journal* 2000; 34: 15-23.
7. Dechamp JF. Herbal medicinal products and patients needs in Europe. *Drug Information Journal* 1999, 33: 309-313.
8. Grünwald J. European herbal market update. *ICMAP News* 2000; 7: 10-11.
9. Grünwald J. The emerging role of herbal medicine in health care in Europe. *Drug Information Journal* 1998; 32: 151-153.
10. Lange D. International Symposium on the Conservation of Medicinal Plants in Trade in Europe Medicinal Plant Symposium Proceedings (Kew, 1998): 1-15, 1999.
11. Biffignandi PM, Carletto L. The new attitude of European regulatory authorities about medicinal products. *Drug Information Journal* 2000; 34: 801-808.
12. Anònim. Les plantes no paren de créixer. *L'Informatiu (Col·legi de Farmacèutics de Barcelona)* 1999; Any 1 (22): 7.
13. Cañigüeral S, Vila R. Fitoterapia: concepto y límites. Fuentes de información. En: Arteche, A. (Dir.) *Fitoterapia: Vademécum de prescripción*. 3ª Ed., pp. 23-30. Barcelona: Masson, 1998.
14. Cañigüeral S, Vila R. Principios de la Fitoterapia. En: *Plantas Medicinales y Fitoterapia*. Vol. 1, pp.: 173-193. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2001.
15. Iglesias J. Actualitat dels fàrmacs d'origen biològic. Discurs inaugural del curs 1996 Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, Sessió Inaugural 1996. L'Hospitalet de Llobregat: Romagraf SA, 1996.
16. Blumenthal M. (Ed.). *The Complete German Comission E Monographs*. Austin (Texas): American Botanical Council, 1998.
17. Eisenberg DM, Davis RD, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in United States, 1990-1997. Results of a follow-up survey. *JAMA* 1998; 280: 1569-1575.
18. Burg, M.A.; Kosch, S.G.; Neims, A.H.; Stoller, E.P. 1998. Personal use of alternative medicine therapies by health science center faculty. *JAMA*, 280: 1563.
19. Johnston BA. One third of nation's adults use herbal remedies: marked estimated at USD 3.24 billion. *Herbal-Gram* 1997; 40: 49.
20. Goetz P.. Phytotherapie in Frankreich. *Zeitschrift für Phytotherapie* 1999; 20(6): 320-328.
21. Reuter HD. What are the possibilities and limits of therapy with European native drugs in modern clinical medicine? *Journal of Ethnopharmacology*, 1991; 32: 187-193.



22. Steinegger E, Hänsel R.. *Parmakognosie*. 6ª Ed. Berlin: Springer-Verlag, 1998
23. Law J. Making sense of herbal medicines. *SCRIP Magazine* May 1999: 37-39.
24. Weiss R. Was ist Phytotherapie? *Zeitschrift für Phytotherapie* 1992; 13: 71-82.
25. Franz G, Vlietinck A. Results and methods of work of the european pharmacopoeia. *Proceedings of the International Symposium on Herbal Medicinal Products: Quality Evaluation. Contribution of the European Pharmacopoeia*. Pharmaeuropa, special Feb. 2001, pp.: 17-25.
26. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. *Rational Phytotherapy*. Berlin: Springer, 2001.
27. Benedum J. *Phytotherapie der Antike*. In: Loew, D.; Rietbrock, N. (Eds.) *Phytopharmaka IV, Forschung und Klinische Anwendung*, pp. 3-11. Darmstat: Dr. D. Steinhkopff Verlag, 1998.
28. Massó JL. Contribució de la Etnofarmacologia a la obtenció de nous fàrmacs d'origen vegetal. Discurs en l'acte de recepció com a acadèmic numerari de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona (9 d'abril del 1992). Palafrugell: Imprenta Palé, S.A., 1992.
29. Bauer R. Quality criteria and standardization of phytopharmaceuticals: can acceptable drug standards be achieved? *Drug Information Journal* 1998, 32: 101-110.
30. Bauer R, Tittel G. Quality assessment of herbal preparations as precondition of pharmacological and clinical studies. *Phytomedicine* 1996; 2: 193-198.
31. De Diego J. La calidad de los productos y medicamentos fitoterapéuticos. Discurs en l'acte de recepció com a acadèmic corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, 8 d'octubre de 1992.
32. HMPWG. Points to consider on good agricultural and collection practice for starting materials of herbal origin. Document EMEA/HMPWG/31/99 Rev.1 (10.07.2001).
33. EMEA. Note for guidance on quality of herbal medicinal products. Document CPMP/QWP/2819/00 (26.07.2001). Londres: EMEA, 2001.
34. EMEA. Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products. Document CPMP/QWP/2820/00 (26.07.2001). Londres: EMEA, 2001.
35. *Real Farmacopea Española*. 1ª Ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997-2001.
36. Franz G. Impact of monographs of herbal drugs in the European pharmacopoeia: state of the work of the group of experts 13A and 13B. *ICMAP News* 2000, 7: 15.
37. Council of Europe. *European Pharmacopoeia*, 4ª Ed., & Supplement 4.1. Estrasburg: Council of Europe, 2002.
38. Lazarowich NJ, Pekos P. Use of fingerprinting and marker compounds for identification and standardization of botanical drugs: strategies for applying pharmaceutical HPLC analysis to herbal products. *Drug Information Journal* 1998; 32: 493-512.
39. Vlietinck A. Phytomedicines and the European Pharmacopoeia. In: Gupta, M.P.; Vlietinck, A.; Cáceres, A. *Memoirs of Section IV of the II World Congress on Medicinal and Aromatic Plants for Human Welfare (Mendoza, Argentina, 1997)*. pp.: 29-65. Panamá, Guatemala: CYTED, Subprograma X, 1999.
40. Keller K. Herbal medicinal products in Germany and Europe: experiences with national and European assessment. *Drug information Journal* 1996; 30: 933-948.
41. Pribitkin EA, Boger G. Herbal therapy: What every facial plastic surgeon must know. *Archives of Facial and Plastic Surgery* 2001; 3: 127-132.
42. Keller K. Results of the revision of herbal drugs in the Federal Republic of Germany with a special focus on risks aspects. *Zeitschrift für Phytotherapie* 1992; 13: 116-120.
43. Williamson EM. Synergy and other interactions in phyto-medicines. *Phytomedicine* 2001; 8: 401-409.
44. Schulz V. The psychodynamic and pharmacodynamic effects of drugs: A differentiated evaluation of the efficacy of phytotherapy. *Phytomedicine* 2000; 7: 73-81.
45. WHO. *WHO Monographs on selected medicinal plants*. Geneva: World Health Organization, 1999.
46. ESCOP. *ESCOP Monograph on the Medical Uses of Plant Drugs*. Exeter: European Scientific Cooperative For Phytotherapy, 1996-1999.
47. HMPWG. Draft points to consider on the evidence of safety and efficacy required for well-established herbal medicinal products in bibliographic applications. Document EMEA/HMPWG/23/99 draft (21.01.1999).
48. HMPWG. Proposal for a Note for guidance on non-clinical testing of herbal drug preparations with long-term marketing experience - guidance to facilitate mutual recognition and use of bibliographic data. Document EMEA/HMPWG/11/99 (17.09.1998).
49. Currant, CF. A progress report: drug information from 1970 to 2000. *Drug Information Journal* 2000; 34: 1355-1363.
50. Cañigüeral S. Acceso a la documentación científica actual referente a plantas medicinales. *Boletín A.E.F.I.*, 1989, 3ª época (16): 21-23.
51. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001; 286: 208-216.
52. Cheng TO. Herbal interactions with cardiac drugs. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160: 870-871.
53. Cirigliano M, Sun A. Advising patients about herbal therapies. *JAMA* 1998; 280: 1565-1566.
54. Winslow LC, Kroll DJ. Herbs as medicines. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158: 2192-2199.
55. Cañigüeral S. *Pharmacognosy in Spain and Portugal*. Conferencia presentada en el 45th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Regensburg (Alemania), 1997.
56. Cañigüeral, S. La formación en Fitoterapia en el ámbito de las Facultades de Farmacia. Ponencia presentada en la mesa redonda: La formación y la divulgación de la fitoterapia. I Congreso de Fitoterapia. Madrid, 2001.