

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MEDICAS
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES
GUANTANAMO

ENSAYOS CLINICOS EN MEDICAMENTOS HERBALES

Dra. Dayami Soler Cano¹, Dr. Jorge Alberto Silva Valido¹, Lic. Yasmín Dranguet Olivero², Lic. Vivian Guzmán Guzmán.⁴

RESUMEN

En este trabajo se aborda la temática de los ensayos clínicos en medicamentos de origen natural para fomentar las investigaciones a partir de la incorporación de elementos básicos para desarrollar las exploraciones en sujetos humanos. Se considera como vía fundamental la revisión bibliográfica y la experiencia de los autores de este documento científico. Para la elaboración del artículo se parte de un diagnóstico inicial dirigido a constatar, según el método de entrevista, el nivel de preparación de los profesionales de la salud en función del tema de los ensayos clínicos. Este trabajo aporta un artículo dirigido a la capacitación del personal de salud del territorio guantanamero. Para evaluar su factibilidad se aplica el método de criterio de usuario.

Palabras clave: ENSAYOS CLÍNICOS COMO ASUNTO/utilización; PLANTAS MEDICINALES.

INTRODUCCION

Para introducir una sustancia de origen natural o sintética en la práctica médica habitual, con fines terapéuticos, se deben cumplir una serie de requisitos internacionalmente establecidos que avalan que dicha sustancia

¹ *Master en Medicina Bioenergética y Natural. Especialista de I Grado en Farmacología. Asistente.*

¹ *Master en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Bioestadística. Asistente.*

² *Master en Medicina Bioenergética y Natural. Especialista de I Grado en Farmacología. Asistente.*

⁴ *Especialista de I Grado en Farmacología. Asistente.*

posee ese efecto farmacológico y que tiene una seguridad adecuada para su uso en seres humanos, esto requiere de un largo proceso que puede durar entre 10 - 15 años, con un costo elevado.

La farmacología es la rama de las ciencias médicas que dispone de técnicas y métodos para demostrar científicamente que una sustancia tiene actividad farmacológica y que posee efectos indeseables para el hombre. Además, asegura las bases científicas que regulan el desarrollo y utilización de los medicamentos.

Para la evaluación clínica de los medicamentos herbales hay que reconocer la larga y diversa historia de la medicina tradicional en la región y las diferencias entre sistemas diagnósticos de la medicina moderna y las variadas modalidades de medicinas tradicionales.

El sustento científico para la utilización en seres humanos de medicamentos de origen natural lo proporcionan los ensayos clínicos controlados; estos pueden tener dos tipos de objetivos: validar la eficacia y seguridad del medicamento herbal tradicional y desarrollar nuevos medicamentos herbarios o examinar una nueva indicación para un medicamento herbal existente o cambio en la formulación de la dosis o ruta de administración.

En algunos casos, los ensayos pueden ser diseñados para probar la actividad clínica de un compuesto purificado o semipurificado derivado de los medicamentos herbales.

En Cuba se conformó una tradición propia en el uso de plantas medicinales que tuvo su principal representante en la persona del sabio Juan Tomás Roig Mesa. A finales de los años 80 se estableció el primer plan de desarrollo de la medicina tradicional y natural por el Ministerio de Salud Pública, con el cual se obtuvieron varios resultados, en especial, en la medicina herbolaria.

En el año 1991, el Comandante en Jefe orienta comenzar en el país un programa que incluyera el uso científico de las plantas medicinales conocidas y su elaboración por la naciente industria farmacéutica. El trabajo incluyó también la determinación de los complejos fitoterapéuticos que contienen plantas medicinales de uso popular, efectos terapéuticos, ensayos clínicos imprescindibles y generalización de las experiencias resultantes.

DESARROLLO

Un ensayo clínico es cualquier investigación en humanos, dirigida a descubrir o verificar efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación, con el objetivo de determinar su seguridad y/o eficacia.

DESARROLLO DEL METODO DE ENSAYO CLINICO

El desarrollo de un protocolo sería el intento de articular representantes de varias disciplinas, tales como: farmacólogos clínicos, farmacéuticos, bioestadísticos, médicos y otros trabajadores de la salud, así como expertos en medicina tradicional. Comúnmente, el grupo de estudio es encabezado por el investigador jefe, que es un médico.

El estudio debería incluir lo siguiente:

1. Título del ensayo: Una frase precisa, completa y concisa que identifica el tópico principal de la investigación.
2. Resumen claro de los objetivos del estudio: Puntos de referencia que guían el desarrollo de la investigación, su formulación es coherente con el problema objeto de estudio.
3. Justificación del ensayo propuesto basado en la información acerca de la seguridad y eficacia, además, de una consideración de los datos no clínicos, así como, el patrón de utilización de la droga y el espectro de enfermedad para la cual se desea usar.
4. La razón para la composición de la fórmula estudiada y su relación a los principios de la medicina herbaria y los datos farmacodinámicos.
5. El tipo de ensayo (controlado, abierto) y diseño de ensayo (grupos paralelos, técnicas cruzadas), técnicas de enmascaramiento (simple, doble o triple ciego), aleatorización (métodos y procedimientos).
6. Criterios de inclusión y exclusión para los sujetos de estudio (que se puede basar en criterios diagnósticos de la medicina tradicional o moderna).
7. Número de sujetos del ensayo para lograr el objetivo, en base a consideraciones estadísticas.
8. Los puntos de culminación terapéuticos o clínicos que van a ser analizados al concluir el ensayo (la naturaleza única de la medicina tradicional, que

- puede referirse a bienestar subjetivo o calidad de vida, también debería considerarse cuando se eligen puntos de terminación del ensayo).
9. Grupos de control que se utilizarán (si es un grupo control terapéutico o grupo placebo, que dependerá de la enfermedad estudiada y la disponibilidad de drogas modernas alternativas o medicamentos herbales de eficacia probada).
 10. Las observaciones clínicas subjetivas u objetivas y las pruebas de laboratorio que se registrarán durante el curso del ensayo.
 11. El programa de tratamiento para la duración del ensayo que incluye la forma y ruta de administración de dosis y detalles del producto que se usa como control terapéutico.
 12. Criterios para suministrar o no otros tratamientos a los sujetos durante el ensayo.
 13. Procedimientos para el mantenimiento de los códigos de identificación de los sujetos, registro de tratamiento, lista de aleatorización.
 14. Información acerca del establecimiento del código de ensayo, dónde se cuidará, cuándo, cómo y por quién será revelado en caso de emergencia.
 15. Las calificaciones y experiencia de los investigadores.
 16. Las facilidades y sitios donde se realizarán los estudios.
 17. Metodología para la evaluación de resultados (métodos estadísticos y reportes de pacientes o participantes que salen del estudio).
 18. Información que se proporcionará a los sujetos de estudio.
 19. Comunicaciones relevantes con autoridades regulatorias apropiadas.
 20. Información que se dará al equipo de investigadores en el estudio.
 21. Cuidado médico disponible para los pacientes después del estudio.
 22. Lista de la literatura referida al protocolo.

Cuando se consideran los puntos de arriba, debe darse especial atención al diseñar un protocolo que elimine riesgos y reduzca la variación.

FASES DE UN ENSAYO CLINICO

Un enfoque paso a paso se sigue por lo general en el desarrollo de nuevos medicamentos herbales para validar la seguridad y eficacia de un medicamento herbal tradicional.

El punto de entrada a las fases del ensayo será determinado por la naturaleza e historia de los medicamentos herbales que se utilizan.

Los ensayos clínicos por lo general se diseñan en términos de una "fase" aunque diseños apropiados de estudio para la evaluación clínica de un medicamento herbal pueden, estrictamente hablando, caer en el límite entre dos de las siguientes definiciones clásicas de las fases.

Fase I

Ensayos preliminares de un nuevo compuesto o una nueva formulación que se realiza generalmente con un pequeño número de voluntarios sanos o pacientes que sufren de la enfermedad para la cuál el medicamento herbal se prueba. El propósito principal de un ensayo de fase I es observar tolerancia al medicamento herbal y luego intentar una indicación de la dosis que podría ser usada con seguridad en estudios subsecuentes.

Fase II

Estudios en número limitado de pacientes para determinar la eficacia clínica y posterior confirmación de seguridad. Tales ensayos se diseñan preferiblemente como aleatorizados, doble ciego, controlados, usando para grupo de control un tratamiento alternativo existente o placebo.

Fase III

Un grupo de pacientes más grande que se estudia en varios centros con el uso de un diseño aleatorizado doble-cego para validar evidencia preliminar de eficacia obtenida en estudios preliminares. Por lo general, tales ensayos se conducen bajo condiciones lo más cercanas posibles a las condiciones de uso normal.

Fase IV

Estudios realizados después que la forma de dosificación está disponible para uso general. El principal propósito de tales estudios es detectar eventos tóxicos que puedan ocurrir raramente y que no han sido detectados en fases anteriores.

Cada país puede diseñar ensayos clínicos que siga los principios generales incorporados en las cuatro fases mencionadas; primero: asegurar seguridad general, luego, determinar eficacia y, finalmente, dar seguimiento después de la comercialización para asegurar que las reacciones adversas raras pero serias no ocurran y confirmar eficacia a largo plazo.

Para garantizar la seguridad del tratamiento a que serán sometidos los sujetos que participan en las investigaciones es necesario cumplir con buenas prácticas clínicas (BPC), que son normas internacionales de calidad científica y ética, establecidas para investigaciones donde participen sujetos humanos. Entre sus aspectos importantes se encuentran: comité de ética, revisión y consentimiento informado.

COMITE DE ETICA Y REVISION

El estudio de ensayo debería ser considerado por un comité de revisión de ética. La comisión generalmente se establecerá a nivel institucional pero existen comisiones en niveles regionales o nacionales que también pueden utilizarse. La comisión será un cuerpo independiente constituido por miembros médicos, no médicos y de la comunidad, que no están comprometidos en la actividad experimental del ensayo en revisión.

La comisión verificará que los derechos de los pacientes participantes en el estudio estén protegidos y que el ensayo se justifica en términos médicos y sociales. El comité también considerará la factibilidad del estudio de ensayo, la selección de pacientes y la protección de los mismos. El trabajo del comité se guiará por la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

RESPONSABILIDADES DE LOS INVESTIGADORES

Los investigadores que participarán en el diseño del protocolo también serán responsables de preparar todo el material necesario para su revisión por el comité de ética.

Los investigadores deberán asumir las siguientes responsabilidades:

- a) El cuidado médico apropiado de los pacientes en el estudio.
- b) Los requisitos éticos para el ensayo (selección de pacientes, información a los pacientes).
- c) Conocimiento del producto utilizado en el ensayo.
- d) Apreciación de la metodología de investigación y conducción de ensayos clínicos (tales como el registro y evaluación de resultados).
- e) Apreciación de la importancia del monitoreo cuidadoso del ensayo y necesidad de tomar acciones necesarias, alterar o terminar el ensayo si los pacientes parecen tener algún riesgo por el ensayo.

MANEJO DE LA INFORMACION

Debe registrarse y manejar la información sin errores para obtener ventajas del estudio. Un formato de registro de casos para cada paciente en el ensayo debe llenarse y firmarse por el investigador y registros del paciente; los formatos de registros de casos y otras fuentes de datos primarios deben guardarse para referencias futuras.

La información de los pacientes debe ser manejada de forma que se mantenga la confidencialidad y asegure la discreción. Deben realizarse todos los intentos para mantener los registros libres de errores.

Cuando los sujetos son aleatorizados a diferentes grupos, el procedimiento de aleatorización usado debe ser documentado. En caso de un ensayo ciego, un código para el medicamento administrado debe guardarse bajo condiciones apropiadas.

EVALUACION DE LA INVESTIGACION DE LA MEDICINA HERBAL

Un procedimiento formal para la evaluación sistemática de un proyecto o programa de investigación puede contribuir de gran forma a su éxito. La evaluación se debe hacer en todos los estadios del estudio, desde el diseño, implementación y terminación.

CONSIDERACIONES FINALES

El artículo elaborado con referentes teóricos relacionados con los ensayos clínicos en medicamentos de origen natural posibilitará la capacitación de los profesionales de la salud con vista a aumentar las investigaciones y la utilización de medicamentos de origen.

BIBLIOGRAFIA

1. Domínguez CM. Medicina Natural. Plantas para curar heridas del hombre y de los animales. Lima, Perú : Editorial Los Pinos; 2004.
2. Engler A. Syllabus Der Pflanzen Familien modificado por Hans Melchior. Cerrate, E. 1979.

3. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del medicamento. 2ªed. Barcelona: Masson-Salvat; 2003. p. 1-19.
4. Lock O. Métodos de Estudios de Productos Naturales. Fondo Editorial, PUCP. 2004
5. Manual de Técnicas de Investigación. Programa Iberoamericano de Ciencias y Tecnología para el Desarrollo - CYTED. 2005.
6. MINSAP. Programa Nacional de Medicina Tradicional y Natural [programa en Internet]. La Habana : Ministerio de Salud Pública. 2000[citado: 22 oct 2007].p. 83. Disponible en: <http://aps.sld.cu/bvs/materiales/programa/otros/progmtrd.pdf>
7. Tadeka K, Hara S, Wada A, Matsumoto N. A Systematic Simultaneous Análisis of Steroid Sapogenins by thin Layer Cromatography J Chromatogr. 2003; 11(2.13 y 2.14) : 62 - 564.
8. Tovey DI. Evidence is important but should not be the only consideration: patients and clinicians views matter too. BMJ[serie en Internet]. 2007[citado: 18 jun 2008]; 335: 952. Disponible en <http://bmj.com/cgi/content/full/335/7627/952>.
9. Garow JS. How much of ortodox medicine is evidence based BMJ. 2007; 335 (951).
10. Morón F, Sierra P, Villán J, Martínez MJ. Programa de Medicina Tradicional Herbolaria en Cuba: Las plantas Medicinales en la Terapéutica. Rev Cubana Med Gen Integ. 2005;7(3); 276-85.
11. Cuba Minsap. Metodología para el trabajo de la Medicina Tradicional y Natural. La Habana: MINSAP; 2006.p.11-31.
12. Kardel Vegas F. Las grandes paradojas de la medicina actual (V). Gac Med Caracas. 2005; 113(2):151-63.
13. Cabieses F. Apuntes de Medicina Tradicional" Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONCYTEC Lima - Perú. 2003.
14. Sagrera Ferrándiz J. Plantas Medicinales Enciclopedia de Medicina Natural. Bogotá, Colombia : IATROS Ediciones Ltda; 2003.
15. Chávez Velásquez N. La Materia Médica en el Incanato. IVªed. Lima : Editorial Juan Mejía Baca; 2007.
16. Lemus Rodríguez Z, García Pérez ME, Batista Duharte A, Guardia Peña O, Alfonso Castillo A. La tableta de anamú: un medicamento herbario inmuoestimulante. MEDISAN[artículo en línea]. 2004[citado: 16 jun 2008]; 8(3). Disponible: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol8_3_04/san10304.htm

17. León Espinosa O. Conocimientos y opiniones sobre plantas medicinales y medicamentos herbarios de médicos en los municipios La Sierpe y Sancti Spíritus. *Rev Cubana Plant Med.* 2008; 13 (1).
18. Daud A, Habib N, Sánchez Riera A. Actividad diurética de extractos acuosos de *Polylepis australis* Bitter (queñoa). *Rev Cubana Plant Med.* 2007;12(4).
19. Farnsworth N, Akerele O. "Las Plantas Medicinales en la terapéutica" *Bol of Sain Panam.* 1999; 107 (4).
20. Daud Thoene A. Actividad antimicrobiana de extractos alcohólicos de hojas y corteza de *Polylepis australis* Bitter. *Rev Cubana Plant Med.* 2008; 13(3).
21. Lewith GT. Funding for CAM. *BMJ*[serie en internet]. 2007[citado: 16 jun 2008]; 335: 951. Disponible en <http://bmj.com/cgi/content/full/335/7627/951>.
22. Lock O. *Métodos de Estudios de Productos Naturales.* Fondo Editorial; PUCP. 2004.
23. Romero CO, Morales RA, Herrera AX, Lozoya LU. Aceptación de los fitofármacos por médicos y pacientes en la clínica de atención primaria. *Rev Médica.* 2004; 42 (2): 125-30.
24. Morón Rodríguez F. Evidencia y uso de plantas medicinales en los sistemas de salud. *Rev Cubana Plant Med.* 2008; 13(1).
25. The Burton Goldberg Group. *Alternative Medicine.* Washington: Future Medicine; 1991.
26. OMS. *Pautas para la evaluación de medicamentos herbarios.* Ginebra: WHO-TRM; 1991.