



ESCRIBE

Julian Londoño

Químico Farmacéutico
Investigador asociado - Grupo de
Investigación en Sustancias Bioactivas
Facultad de Química Farmacéutica
Universidad de Antioquia
Medellín - Colombia

LA
CALIDAD
DE LOS
PRODUCTOS
FITOTERAPÉUTICOS
Y SU IMPACTO
EN LOS
SISTEMAS
DE SALUD



Hablar de productos fitoterapéuticos puede generar opiniones encontradas, sin embargo hay que reconocer la necesidad de generar un ambiente de discusión transdisciplinario que soporte los direccionamientos en la investigación, aplicación y comercialización de este tipo de productos. La situación es colosal, sólo una búsqueda rápida en el famoso portal de Internet - google, con las palabras "Herbal Medicines offer" arrojó más de un millar de resultados que incluyen, en su mayoría, páginas dedicadas al comercio virtual de estos productos; esto es sólo un indicio de la magnitud de este mercado que se considera en más de US \$60 billion/año según datos de la Organización Mundial de la Salud - OMS.

Deberíamos comenzar entonces por definir qué es un producto fitoterapéutico. Pues bien, esta pregunta generalmente es omitida por la mayoría de autores que acuñan la terminología en sus escritos y es que no es fácil precisar el significado de un término tan ambiguo y que varía tanto de un país a otro. Para no ir mas lejos, en nuestros países latinoamericanos, por ejemplo, no existe una acepción clara y armonizada que designe el producto que todos vemos publicitado en el internet, la radio, la T.V o simplemente en las tiendas. Este nombre varía y puede designarse como: Medicamentos herbarios (según OMS), medicamentos fitoterápicos (Argentina), Medicamento natural tradicional (Bolivia), Medicamento fitoterápico tradicional (Brasil), Preparado natural de origen animal, vegetal o mineral (Chile) Preparación farmacéutica a base de recurso natural (Colombia), Medicamentos herbolarios (México), Producto natural de uso en salud (Perú), Productos naturales con actividad terapéutica (Venezuela), Herbal Medicinal Products (European Agency for Evaluation of Medicines - EMEA). De manera general y para efectos de entender este texto, hablaremos de producto fitoterapéutico como lo describe la OMS: "Un producto medicinal terminado y etiquetado, cuyos ingredientes activos están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal o combinaciones de éste, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales que pueden contener excipientes además de los principios activos". Analicemos ahora cuál es la razón del éxito y la prolifera-

ción de los productos fitoterapéuticos. Para tratar de comprender este fenómeno es necesario considerar minuciosamente los datos que se lanzan al público; si bien las ventas de estos productos son millonarias, su uso depende del contexto socio-económico del cual estamos hablando, de tal manera que en Europa y Estados Unidos las ventas que se alcanzan corresponden a productos utilizados generalmente para males de países industrializados que obviamente no son un problema conocido en la medicina tradicional de los países pobres (obesidad, estrés, depresión, problemas derivados de la alimentación); por el contrario en la mayoría de países pobres este tipo de preparados se utilizan bajo formas de producción artesanal y generalmente se convierten en el nivel de atención primario, al cual accede la mayor parte de la población mucho antes que a los sistemas de salud convencionales.

Podríamos afirmar entonces que la razón principal del aumento en las ventas de productos fitoterapéuticos en países desarrollados se debe, principalmente, a una confluencia de factores, entre ellos el hecho de considerarlos como símbolo de lo natural, inocuo, holístico y además de promoverlos como productos que aumentan la expectativa de vida o mejoran su calidad; en general son promocionados en muchos casos como "cura todo".

Adicionalmente otro hecho que ha promovido sus ventas es la facilidad para ser adquiridos y realmente en muchos

países, incluidos Estados Unidos e Inglaterra, son considerados como suplementos dietarios que se venden directamente al consumidor a través de canales de distribución masiva o en farmacias y tiendas sin fórmula médica bajo la denominación de OTC - Over The Counter.

Esta situación es realmente preocupante y pone a todas las entidades gubernamentales y de normatización alrededor del mundo a trabajar en un tema común: la reglamentación para la comercialización de productos fitoterapéuticos y aparece entonces el primer dilema considerar a los productos fitoterapéuticos como medicamentos y por ende exigir como tal toda la reglamentación necesaria para su comercialización o por el contrario permitir su venta libre y acceso irrestricto a toda la población. En este sentido es necesario comenzar a desmitificar la inocuidad de los productos fitoterapéuticos, y es que algunos comerciantes en su afán de vender han llevado a la población a un estado de pensamiento colectivo de considerar a los productos químicos (medicamentos de síntesis) como menos seguros que aquellos producidos a partir de plantas, cosa que puede ser cierto pero que dista mucho de convertirse en una regla general, para una muestra, los venenos más potentes que se conocen han sido obtenidos de plantas (cicuta, digitalis, curare, entre otros).

Ahora bien, enfrentamos entonces un problema serio de salud pública y la situación es bastante compleja; existen intereses comerciales, falta de evidencia en la medicina tradicional para soportar la efectividad y seguridad de todos sus productos, enfoques multiculturales distintos en cuanto al uso de las plantas para el tratamiento de patologías completamente diferentes y una enorme dificultad para reglamentar la comercialización.

Si bien, a pesar de que muchas plantas medicinales han sido probadas en cuanto a su seguridad y eficacia a través del uso prolongado en medicina tradicional, no existen todavía estándares bien definidos para medir estos parámetros y aunque se aduce al término "sinergismo" para asegurar su efectividad, en muchos casos tampoco es posible mostrar cómo es el comportamiento de los componentes individuales comparado con el de la matriz completa. Esto se ha convertido en la piedra en el zapato para los produc-

tos que desean alcanzar mercados más estrictos, puesto que la industrialización de las plantas medicinales y la generación de productos comerciales con mayor valor agregado está limitado básicamente por los siguientes factores:

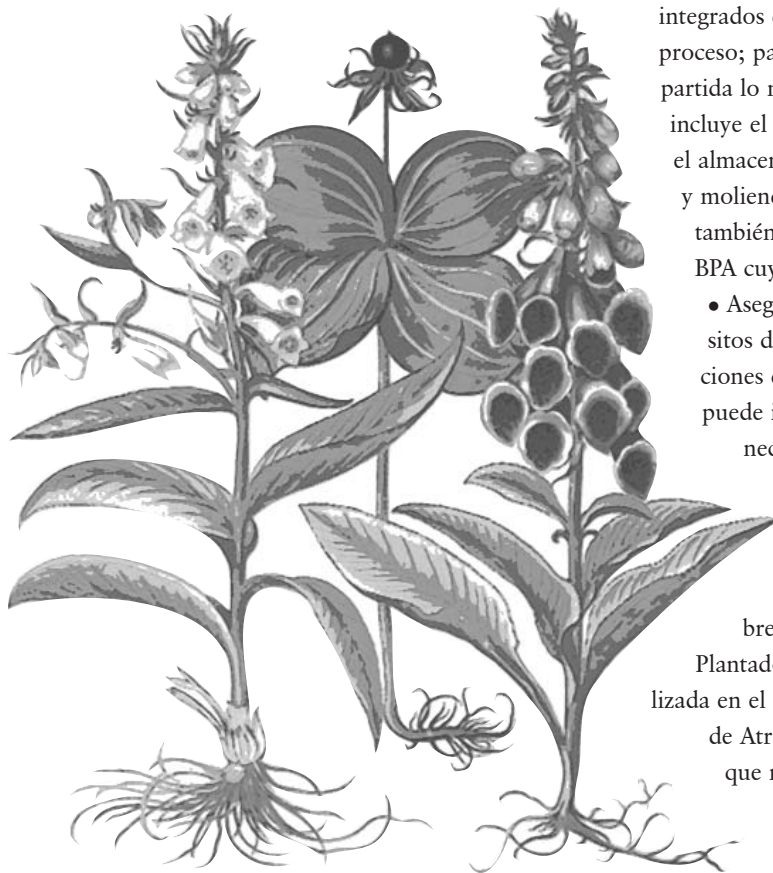
- Incapacidad de lograr uniformidad de calidad
- Variaciones lote a lote
- Principios tóxicos y/o activos no identificados.

Hasta el momento hemos mostrado un panorama complejo y un poco desalentador en cuanto a la situación de los productos fitoterapéuticos, ahora la pregunta es ¿existe alguna solución tangible que logre nivelar las expectativas de comercializadores, consumidores y entidades regulatorias?. Para dar esta respuesta tenemos que pensar en ¿cuáles son esas expectativas?, pues bien, digamos que en principio los comercializadores buscan llevar productos de impacto a otras regiones y tratan de curar males "de aquí" con remedios "de allá" y viceversa, adicionalmente en países como los nuestros, con una gran biodiversidad, se convierten en una especie de "cazadores" de nuevos productos, en muchos casos, aprovechando los conocimientos etnobotánicos de nuestras poblaciones. Por otro lado, el consumidor de todo el mundo busca que un producto cumpla con sus proclamas (principalmente efectividad) y finalmente las entidades regulatorias desempeñan varias tareas, entre ellas asegurar que los productos cumplen con todos los estándares de fabricación, máxime cuando son productos cuyo fin es mejorar la salud humana, adicionalmente deben velar por un uso racional y adecuado por parte del consumidor y establecer ciertas reglas a cerca del comercio y uso sustentable de la biodiversidad.

Ahora bien, la respuesta de todas estas cuestiones está resumida en una sola palabra Calidad, la cual abarca a todos los entes involucrados y podríamos decir que constituye el denominador de un producto para ser aceptado por los consumidores y las autoridades regulatorias o mejor definido por la Asociación de Productores Farmacéuticos de los Estados Unidos como la suma de factores que contribuyen directa o indirectamente a la seguridad, efectividad y aceptabilidad de un producto. Sin embargo, en el caso de los productos fitoterapéuticos existe una diferencia concreta con respecto a los medicamentos convencionales y radica en que los protocolos para el análisis y el control de la calidad

de estos últimos se encuentran registrados en documentos públicos llamados farmacopeas, los cuales son adoptados como parte de la reglamentación de cada país; para los productos fitoterapéuticos se ha avanzado en la construcción de monografías o textos que incluyen información concerniente a la planta medicinal y en general describe los procedimientos para: identificación y descripción del material vegetal, características macro y microscópicas de la planta y su material pulverizado, ensayos de pureza e identificación, determinación de adulteraciones, composición fitoquímica (compuestos químicos presentes), actividad farmacológica, efectos adversos, contraindicaciones y dosis. Al no existir una armonización en cuanto a los requerimientos de los productos fitoterapéuticos se hace necesario que los productores sigan unas reglas básicas para el aseguramiento de la calidad:

- Hacer un control estricto de la materia prima de partida para asegurar trazabilidad durante todo el proceso.
- Implementación de controles en todos los puntos críticos del proceso.



- Seguir un programa de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)

¿Pero, qué son las Buenas Prácticas de Manufactura - BPM?

Las Buenas Prácticas de Manufactura fueron introducidas por la NASA durante los años 60 e inicialmente se llamó "programa cero defectos" y pronto fue adoptado en la industria farmacéutica como una estrategia para ahorrar costo disminuyendo los rechazos. Para la década de los 70 fueron publicadas con el nombre de la "guía naranja" cuya implementación se aplicó a:

- Autenticidad, calidad y pureza de materias primas
- Conformidad de los productos en proceso frente a los estándares
- Adopción de sistemas de medida confiables
- Establecimiento de sistemas de documentación.

De esta manera la calidad no se alcanza accidentalmente y por el contrario es el resultado de esfuerzos continuos e integrados desde el principio hasta el último paso del proceso; para los productos fitoterapéuticos el punto de partida lo marca la producción del material vegetal que incluye el cultivo de la planta medicinal, la recolección, el almacenamiento y el procesamiento inicial (secado y molienda), para asegurar la calidad debe establecerse también un proceso de Buenas Prácticas Agrícolas - BPA cuyos objetivos son:

- Asegurar que el material vegetal cumpla los requisitos de limpieza, pues en muchos casos las condiciones de cultivo o la manipulación de los operarios puede incluir microorganismos nocivos que permanecen hasta el producto final.
 - Disminuir el riesgo de equivocación, puesto que en algunos casos es posible confundir la planta con otra que no presente efecto o lo peor que sea tóxica, ya sea porque el nombre vulgar es el mismo o como en el caso de *Plantago lanceolata*, una planta medicinal comercializada en el mercado norteamericano, la cual crece cerca de *Atropa belladonna*, una planta altamente tóxica, que no se distingue de la medicinal de manera superficial; sin embargo un análisis por microscopio revela características propias de

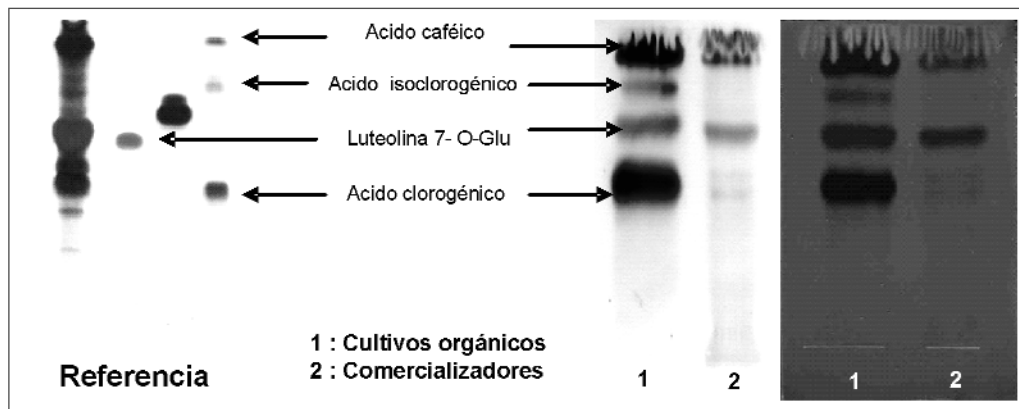


Figura 1. Perfil o huella cromatográfica: es un ensayo aprobado en la mayoría de monografías para determinar de manera cualitativa la presencia de compuestos químicos presentes en un extracto. En este caso se ha utilizado para realizar un estudio de la calidad de materia prima de *Cynara scolymus*. Se observa en el panel derecho una medición de la actividad antioxidante (bandas blancas) y en el panel central se identifican las bandas por comparación con estándares. Se observa que en la materia prima procedente de los comercializadores locales el ácido clorogénico (un compuesto antioxidante) ha desaparecido casi por completo, probablemente debido a malas condiciones de procesamiento.

esta última (cutícula ondulada en la epidermis)

- Minimizar la variabilidad y procurar la obtención de una materia prima de características homogéneas, para ello deben establecerse protocolos que definan las condiciones de cultivo (luminosidad, humedad, uso de suplementos para el suelo), el estado de madurez para la colección, la temperatura y técnica para el secado y la molienda, puesto que estos parámetros pueden influenciar fuertemente el contenido de compuestos activos. Para muestra de ello, nuestro laboratorio ha realizado un análisis comparativo para determinar la diferencia en el contenido de compuestos antioxidantes en el extracto de *Cynara scolymus* (alcachofa) la cual ha sido producida por dos cultivadores diferentes y se muestra que algunos compuestos activos han disminuido o desaparecido por completo luego del procesamiento inicial.

El siguiente paso lo constituye el proceso de manufactura y empaquetado; el control de calidad es vital y el cumplimiento de la Buenas Prácticas de Manufactura garantizan la calidad del producto final; de manera general se deben considerar:

- Los requerimientos de infraestructura: localización de la planta de producción, edificación, suministro de agua, disposición de residuos.
- El área de trabajo y almacenamiento la cual debe cumplir con las características que permitan un ambiente sano para el operario y condiciones de espacio para el proceso de

producción que pueda separar las zonas de almacenamiento de materia prima, manufactura, empaquetado y almacenamiento de producto final.

- Procesos Operativos Estándares: constituyen el centro de las BPM y son los documentos que guían todos los procesos, y describen desde el protocolo para la limpieza de un equipo hasta la descripción para la preparación de una formulación.

El control de calidad constituye los ojos del proceso y muestra mediante análisis confiables el cumplimiento de los parámetros establecidos como óptimos. El control de calidad a productos fitoterapéuticos garantiza su estandarización, es decir la disminución de la variabilidad y el aseguramiento de la conformidad frente a las referencias. Los análisis se hacen a productos en proceso y terminados e incluyen: identificación, análisis fisicoquímicos, análisis fitoquímicos, análisis microbiológicos, análisis de residuos y pesticidas, ensayos de actividad biológica y perfil de toxicidad.

En un último paso es necesario mostrar que el producto terminado es estable, es decir garantizar que conservará las características de calidad a través del tiempo, de este análisis dependerá la fecha de expiración del producto y por ende es necesario encontrar los marcadores de la estabilidad, por ejemplo, rastrear la presencia de un compuesto activo bajo condiciones ambientales normales y extremas.

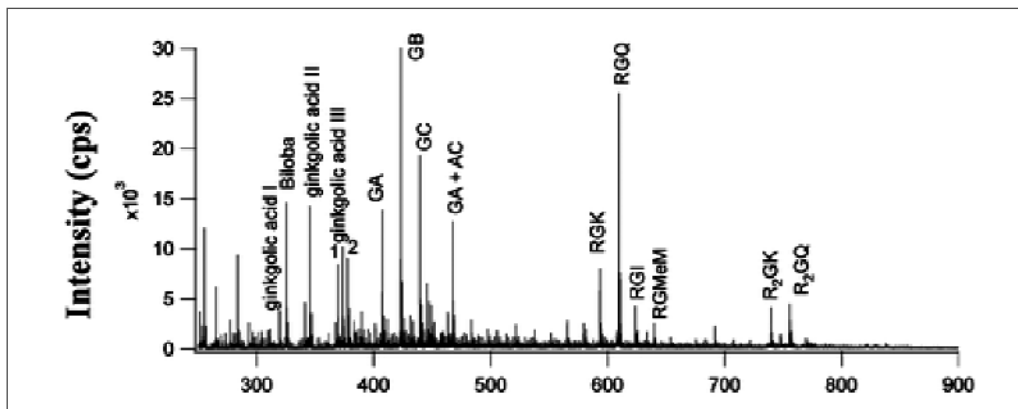


Figura 2. Análisis de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia - HPLC acoplado a Espectrometría de Masas - MS (HPLC/MS). Es una técnica sofisticada que se emplea para identificar y cuantificar los componentes de una muestra compleja de acuerdo con su peso molecular. En este caso mostramos el análisis de los componentes de un extracto de Ginkgo biloba.

Finalmente para terminar este escrito es necesario remarcar en un aspecto que constituiría el tema de muchas discusiones y es la demostración de la seguridad y eficacia de los productos fitoterapéuticos a través de estudios clínicos. Un estudio clínico es un tipo de investigación que responde cuestionamientos específicos acerca de una terapia o intervención y se utilizan generalmente para determinar si un medicamento o en general cualquier intervención farmacológica es efectiva y segura y para evaluar si una nueva terapia ofrece ventajas sobre otra ya existente. Estos estudios pueden dividirse en fases y comprenden:

FASE I. Pretende responder a la pregunta ¿Qué tanta dosis se puede administrar sin causar efectos indeseados?. Es el primer estudio que se conduce en humanos luego de determinar previamente en modelos animales que el producto es potencialmente seguro y eficaz. Esta fase pretende medir la seguridad del producto, de tal manera que se establece una dosis segura, se determina el sitio y duración de los efectos terapéu-

ticos y se trata de entender como se distribuyen, almacenan y excretan los componentes del producto en el organismo (estudio de farmacocinética).

FASE II. Responde a la pregunta ¿Cuál es la efectividad para curar la enfermedad?. Este estudio pretende determinar la actividad del producto en pacientes que sufren la enfermedad que pretende combatir y se establece la eficacia de diferentes frecuencias y dosis.

FASE III. Responde a la pregunta ¿Este tratamiento es mejor que otros ya conocidos?. Se conduce para demostrar que la efectividad es comparable con una intervención estándar.

FASE IV. Son estudios grandes que pretenden monitorear el producto en el mercado para determinar efectos adversos.

Como puede apreciarse, para el caso de los productos fitoterapéuticos, el factor limitante para realizar estudios clínicos es la caracterización completa del producto para poder rastrear alguno de sus componentes en el organismo, obligatoriamente aquel que presente alguna actividad farmacológica.



Referencias

- De Smet PA, Bonsel G, Van der Kuy A, Hekster YA, Pronk MH, Brorens MJ, Lockefeer JH, Nuijten MJ (2000)

Introduction to the pharmacoconomics of herbal

medicines. *Pharmacoconomics* 18: 1-7

- Greger JL (2001) Dietary supplement use: consumer characteristics and interests. *J Nutr* 131: 1339S-1343S
- EMEA/HMPWP. Draft points to consider on the evidence of safety and efficacy required for well-established herbal medicinal products in bibliographic applications. Document EMEA/HMPWP/

23/99 draft (25.10.1999). London, 1999.

- Mukherjee Pulok, Verpoorte Robert. (2003) GMP for botanicals: Regulatory and Quality Sigues on Phytomedicines. Ed Business Horizons. New Delhi.
- World Health Organization (2003). WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. Geneve.