

GUÍA METODOLÓGICA DE INVESTIGACIÓN

PARA EL DESARROLLO DE UN FITOMEDICAMENTO



**Grupo de trabajo para el desarrollo
de un fitomedicamento**

**Alberto Inocente Hernández Rodríguez
(Coordinador)**

**GUÍA METODOLÓGICA
DE INVESTIGACIÓN
PARA EL DESARROLLO
DE UN FITOMEDICAMENTO**





ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

GUÍA METODOLÓGICA DE INVESTIGACIÓN

PARA EL DESARROLLO DE UN FITOMEDICAMENTO



**Grupo de trabajo para el desarrollo
de un fitomedicamento**



ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

La Habana, 2017

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Guía metodológica para la investigación del desarrollo de un fitomedicamento/
Colectivo de autores; coord. por Alberto Inocente Hernández Rodríguez.
—La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2017.
132 p. il., tab.

Medicamentos Fitoterápicos, Plantas Medicinales, Guía

QV 766

Agradecemos a la Representación de OPS/OMS en Cuba por el apoyo para la edición e impresión de la presente publicación. El apoyo obtenido es una importante contribución al desarrollo científico y técnico en Cuba.

Coordinación y revisión técnica: Dr. Alberto I. Hernández Rodríguez

Correos: alberto@cencec.sld.cu /

yasserito7@gmail.com

Edición, diseño, realización y emplane: Ing. José Quesada Pantoja

© Grupo de trabajo para el desarrollo de un fitomedicamento, 2017

© Sobre la presente edición:
Editorial Ciencias Médicas, 2017

ISBN 978-959-313-399-9

ISBN 978-959-313-400-2 (PDF)

ISBN 978-959-313-401-9 (Epub)

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle 23, No. 654 entre D y E, El Vedado

La Habana, 10400, Cuba

Teléfono: (53) 78361893

Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu

www.ecimed.sld.cu

AGRADECIMIENTOS

A todos los miembros del grupo de trabajo, a los que más empeño pusieron, a los que el tiempo exigido por las tareas comprometidas con las funciones que desarrollan en sus respectivos centros no les permitió hacer más de lo hecho.

A la Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica del Ministerio de Salud Pública, en la persona de su directora la doctora Ileana Morales Suárez, que siempre apoyó esta tarea.

Al Departamento de Medicina Natural y Tradicional del Ministerio de Salud Pública, que desde el inicio entendió la necesidad de contar con un instrumento de trabajo como este, y que su jefe, el doctor Johan Perdomo Delgado, a pesar de su apretada agenda participó con sus criterios en el desarrollo de esta guía.

Al doctor Carlos Manuel García García, Director del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, que entendió el valor de esta actividad y dio total apoyo a los participantes del centro.

A la ingeniera Ileana Fleitas Estévez, consultora de la Organización Panamericana de la Salud, que a través de la oficina de este organismo en La Habana, brindó todo el apoyo necesario, profesional, logístico y personal para el desarrollo de cada una de las actividades durante estos casi dos años de trabajo.

A los directores de los centros a los que pertenecen cada uno de los miembros del grupo.

A todos, muchas gracias por el esfuerzo y el resultado obtenido.



ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PRÓLOGO

La utilización de las plantas medicinales en el Sistema Nacional de Salud de Cuba, es una política del Estado cubano, que tiene sus antecedentes en la década de los 80 del siglo xx, impulsada y desarrollada a partir de las ideas del Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz, que se ha consolidado en todos los niveles del sector, fundamentalmente en la atención primaria de salud, con un enfoque holístico, todo esto ha permitido su uso extendido por la población, a partir del desarrollo de los diferentes centros de producción local y la elaboración de múltiples fitofármacos.

Esta *Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fito-medicamento* y su aplicación, son pasos superiores para lograr medicamentos a base de plantas medicinales terrestres o acuáticas (mezclas complejas de fitocomponentes) eficaces y seguras, que permitirá cumplir con el criterio de calidad más novedoso que se le exige a este tipo de medicamentos, la consistencia terapéutica y, por tanto, con la reproducibilidad de la eficacia terapéutica y la seguridad lote a lote de estos productos, tanto en los ensayos clínicos como en su uso en la atención médica, principal problema hasta el presente, que han presentado estos productos médicos y de allí la no total confiabilidad de los prescriptores.

Este documento se distingue fundamentalmente por estos elementos:

- Llena un vacío en la metodología de investigación vinculada a las plantas medicinales, pues enfoca el proceso de investigación de estos productos naturales como ciclo completo, desde la idea hasta la comercialización del producto, pasando por todos los procesos de investigación, preclínica, clínica y de poscomercialización, imprescindible para garantizar la eficacia/efectividad y la seguridad del producto médico en su uso en la asistencia médica.
- En este se logra aunar el trabajo de un grupo de especialistas altamente calificado, doctores en ciencia y másteres en ciencia de cada una de las temáticas que engloba este complejo proceso de investigación.
- Al no contar en la actualidad con un documento que contenga este enfoque integral de investigación, ni nacional ni internacional-

mente, la presente propuesta crea un precedente en este tipo de guía metodológica.

Está concebido con un enfoque práctico que permite su aplicación en grupos de investigación de altos niveles científicos y tecnológicos, como son los centros de investigación-producción, o en grupos vinculados a esta temática en la diferentes universidades.

La publicación de esta obra permitirá que se convierta en un documento de trabajo de todos los que están convencidos del arsenal terapéutico que encierra la amplia flora medicinal existente, pero que debe someterse a un riguroso proceso de investigación para que esta sea una opción terapéutica para la prevención y tratamiento de los problemas de salud que enfrenta la población cubana, y tributarios a su inclusión en el cuadro básico de medicamentos.

DRA. ILEANA MORALES SUÁREZ
Directora Nacional de Ciencia e Innovación Tecnológica
Ministerio de Salud Pública



ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PREFACIO

El grupo de trabajo para el desarrollo de un fitomedicamento ha realizado una labor intensa y sostenida desde octubre del 2015, hasta el mes de mayo del 2017 cuando se culminó el trabajo de elaboración y revisión de esta guía. Sin el esfuerzo y el tiempo dedicado por cada uno de los participantes, pues era una actividad extra para todos, no hubiera podido culminarse esta obra.

Para una mejor comprensión del contenido del documento se sugiere a los lectores leer primero el algoritmo para el desarrollo de un fitomedicamento (anexo 2), que permitirá de manera más sucinta conocer el enfoque general de esta guía y después particularizado con la lectura del cuerpo de esta.

Como todo trabajo humano, es perfectible, pero en todo momento, cada parte terminada, fue socializada y compartida con los diferentes miembros del grupo para que cada experto hiciera las críticas pertinentes, las que fueron tenidas en cuenta y rectificadas en el documento siempre y cuando fueran aplicables.



DR. ALBERTO I. HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
Coordinador

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN



ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Grupo de trabajo para el desarrollo de un fitomedicamento

Autores

ALBERTO INOCENTE HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Titular.
Máster en Ensayos Clínicos. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.
Ministerio de Salud Pública

EVANGELINA MARRERO FAZ

Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Farmacología. Doctora en Ciencias.
Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria. Ministerio de Educación Superior

OCTAVIO FERNÁNDEZ LIMIA

Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Fisiología. Doctor en Ciencias.
Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria. Ministerio de Educación Superior

SANTA DEYBIS ORTA HERNÁNDEZ

Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Bioestadística. Máster en Ciencias.
Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.
Ministerio de Salud Pública

IDANIA RODEIRO GUERRA

Licenciada en Bioquímica. Doctora en Ciencias. Instituto de Ciencias del Mar.
Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente

ROBERTO MENÉNDEZ SOTO DEL VALLE

Licenciado en Bioquímica. Doctor en Ciencias. Centro de Neurociencias de Cuba.
BioCubaFarma

LÉRIDA LÁZARA ACOSTA DE LA LUZ

Ingeniera Agrónoma. Doctora en Ciencias. Laboratorio Central de Farmacología.
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Ministerio de Salud Pública

DIADELIS REMÍREZ FIGUEREDO

Licenciado en Bioquímica. Doctor en Ciencias. Centro para el Control Estatal
de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud Pública

LÁZARA MARTÍNEZ MUÑOZ

Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Toxicología. Máster en Ciencias.
Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.
Ministerio de Salud Pública

ISMARY ALFONSO ORTA

Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Farmacología. Doctora en Ciencias.
Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.
Ministerio de Salud Pública

GISET JIMÉNEZ LÓPEZ

Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Farmacología. Doctora en Ciencias.
Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.
Ministerio de Salud Pública

MILAGROS T. GARCÍA MESA

Licenciada en Farmacia. Doctora en Ciencias. Laboratorio Central de Farmacología.
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Ministerio de Salud Pública

DULCE M. SOLER ROGER

Licenciada en Farmacia. Doctora en Ciencias. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria.
Ministerio de Educación Superior

NILIA DE LA PAZ MARTÍN VIANA

Licenciada en Farmacia. Máster en Ciencias.
Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. BioCubaFarma

EDGAR PUENTE ZAPATA

Doctor en Medicina Veterinaria. Máster en Ciencias. Centro de Toxicología y Biomedicina.
Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Ministerio de Salud Pública

Coautores

JULIÁN RODRÍGUEZ ÁLVAREZ

Licenciado en Farmacia. Máster en Ciencias.
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública.

MARÍA A. MARRERO MIRAGAYA

Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Doctora en Ciencias.
Profesora Titular. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.
Ministerio de Salud Pública

IDRIAN GARCÍA GARCÍA

Licenciado en Farmacia. Doctor en Ciencias.
Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. BioCubaFarma

RENÉ DELGADO HERNÁNDEZ

Licenciado en Bioquímica. Doctor en Ciencias. Instituto de Farmacia y Alimentos.
Universidad de La Habana. Ministerio de Educación Superior

JOHANN PERDOMO DELGADO

Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Natural y Tradicional.
Máster en Ciencias. Departamento de Medicina Natural y Tradicional.
Ministerio de Salud Pública

BEATRIZ GARRIDO SUÁREZ

Licenciada en Bioquímica. Doctora en Ciencias.
Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. BioCubaFarma

LILIA FERNÁNDEZ DORTA

Licenciada en Biología. Doctora en Ciencias.
Centro Nacional de Investigaciones Científicas. BioCubaFarma

ANIA GONZÁLEZ CORTEZÓN

Licenciada en Farmacia. Máster en Ciencias.
Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. BioCubaFarma

JORGE LUIS CAMPISTRUS LAVAUT

Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Natural y Tradicional.
Máster en Ciencias. Facultad de Ciencias Médicas Manuel Fajardo.
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Ministerio de Salud Pública

RODRIGO PÉREZ MASSIPE

Licenciado en Bioquímica. Doctor en Ciencias.
Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.
Ministerio de Salud Pública

DAMIAN E. TRIAY DÍAZ

Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicinal General Integral.
Labiofam. Ministerio de la Agricultura

Colaboradores

SERVILIA SANTANA ÁVILA

Licenciada en Química. Máster en Ciencias.
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública

MARÍA DE LOS ÁNGELES BOFILL CÁRDENAS

Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Fisiología. Doctora en Ciencias.
Profesora Titular. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.
Ministerio de Salud Pública

MARÍA ELISA JORGE RODRÍGUEZ

Licenciada en Farmacia. Doctora en Ciencias. Profesora Titular.
Universidad Central de Las Villas. Ministerio de Educación Superior

YENNI GONZÁLEZ LUGO

Licenciada en Farmacia. Máster en Ciencias. Centro de Bioactivos Químicos.
Universidad Central de Las Villas. Ministerio de Educación Superior

NIOVIS CEBALLOS RODRÍGUEZ

Licenciada en Farmacia.
Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.
Ministerio de Salud Pública

CLAUDIA PERÚ RODRÍGUEZ

Licenciada en Gestión de la Información.
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública



ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

CONTENIDO

Términos y definiciones / 1

Consideraciones generales / 10

1. Introducción / 12

1.1. Justificación de esta guía / 12

1.2. Antecedentes para la elaboración de esta guía / 16

1.3. Alcance de esta guía / 16

2. Objetivos / 19

3. Desarrollo de esta guía / 20

3.1. Observaciones generales sobre el proceso de investigación /20

3.1.1. Aspectos legales y administrativos / 20

3.1.2. Aspectos éticos / 21

3.1.3. Calidad en el proceso de investigación
de un fitomedicamento / 22

3.1.4. Precisiones para el proceso de investigación
de un fitomedicamento / 23

3.2. Procesos de investigación / 25

3.2.1. Ideas previas / 25

3.2.2. Etapas para el desarrollo del fitomedicamento / 26

3.2.3. Etapas para los estudios no clínicos / 29

3.2.4. Etapas para los estudios clínicos / 41

3.2.5. Actividades posregistro / 47

4. Utilidad de esta guía / 49

5. Actividades de superación profesional / 50

6. Repositorio bibliográfico de apoyo a esta guía / 51

**7. Consideraciones especiales de acuerdo con el desarrollo
internacional de los fitomedicamentos / 52**

Bibliografía / 53

Anexos / 57

Anexo 1. Guía de proyectos para convocatorias nacionales
e institucionales / 58

Anexo 2. Algoritmo para el desarrollo de un fitomedicamento / 62

Anexo 3. Proceso de investigación botánico y agronómico.

Etapas 2 de esta guía / 65

- Anexo 4. Estudios químicos-farmacéuticos. Etapa 3 de esta guía / 80
- Anexo 5. Estudios farmacológicos. Etapa 3 de esta guía / 87
- Anexo 6. Estudios toxicológicos preclínicos. Etapa 3 de esta guía / 92
- Anexo 7. Consideraciones sobre ensayos clínicos aplicables
al desarrollo de un fitomedicamento en investigación.
Etapa 6 de esta guía / 95
- Anexo 8. Guía de protocolo para la realización de un ensayo clínico
con un fitomedicamento en investigación. Etapa 6 de esta guía / 105
- Anexo 9. Estudios de farmacovigilancia. Etapa 8 de esta guía / 114



TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Análisis costo-beneficio

Tipo de evaluación económica completa, en la que tanto los efectos de las opciones sobre los recursos como los efectos sobre la salud se valoran en unidades monetarias. Permite identificar la opción que maximiza la diferencia entre beneficios y costos, que es, en teoría, la opción que optimiza el bienestar de la sociedad, lo que ofrece un criterio claro de decisión. La principal ventaja de este enfoque es que permite la comparación entre cualquier tipo de proyecto, programa u opción, también permite comparar el beneficio neto de un proyecto determinado en relación con la opción de no hacer nada.

Algoritmo de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento

Conjunto ordenado de actividades de investigación que permite, de una forma eficiente, desarrollar un fitomedicamento.

Autorización de inicio o modificación de ensayo clínico

Aprobación que emite la agencia reguladora de medicamentos, para el inicio de un ensayo clínico o ejecución de una modificación. Se expresa con la emisión de un certificado que avala esta condición y contiene un resumen de las características y diseño de la investigación.

Balance o relación beneficio-riesgo

Valoración de los efectos terapéuticos favorables del medicamento en relación con los riesgos asociados a su utilización.

Blancos terapéuticos

Sitio del organismo donde un fármaco ejerce su acción. Es la estructura celular o molecular involucrada en la patología de interés sobre la que se piensa que actúa la droga en desarrollo. Generalmente son estructuras lipídicas, proteínas, enzimas, genes y ácidos nucleicos.

Buenas prácticas agrícolas y de recolección

Documento normalizado donde se implementan las directrices que proporcionan orientaciones técnicas generales acerca de la obtención de materias vegetales medicinales de calidad, desde el cultivo, cosecha y determinadas operaciones poscosecha para la producción sostenible de productos herbarios; directrices que se deben ajustar a la situación de cada país. Cuba tiene en estos momentos sus propias buenas prácticas agrícolas y de recolección.

Buenas prácticas clínicas

Guía para el diseño, dirección, realización, cumplimiento, monitorización, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos que asegura que los datos y resultados obtenidos son correctos y creíbles, y que se protegen los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo.

Buenas prácticas de fabricación

Conjunto de requisitos y actividades relacionadas entre sí que aseguran que los productos sean consistentemente producidos y controlados de acuerdo con los estándares de calidad adecuados al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

Buenas prácticas de laboratorio

Es un sistema de calidad relacionado con los procesos organizativos y las condiciones bajo las que los estudios no clínicos de seguridad sanitaria y medio ambiental son planificados, realizados, controlados, archivados y reportados.

Candidato promisorio

Término empleado en la investigación-desarrollo que identifica las moléculas, extractos o fracciones de la planta, con propiedades farmacológicas potenciales que permiten continuar su evaluación en ensayos no clínicos para su posible selección como candidatos a futuros estudios clínicos.

Candidato líder

Término empleado en la investigación-desarrollo que identifica moléculas, extractos o fracciones de la planta de conocida composición química, probada eficacia y seguridad a partir del que se prevé desarrollar el fitomedicamento.

Consistencia terapéutica

Es la garantía que los diferentes lotes industriales (para la investigación o comercialización) con sus variaciones dentro de un rango determinado, tengan un efecto terapéutico consistente, o sea, que los resultados de seguridad y eficacia en los ensayos clínicos sean reproducibles.

Control de la calidad

Parte de la gestión de la calidad orientada al cumplimiento de los requisitos de la calidad.

Ensayo clínico

Cualquier investigación en seres humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos u otros efectos farmacodinámicos de los productos en investigación o a identificar cualquier reacción adversa a los productos en investigación o a estudiar los parámetros farmacocinéticos de los productos en investigación con el objetivo de determinar su seguridad y eficacia. Los términos *ensayo clínico* y *estudio clínico* son sinónimos. Las diferentes fases de los ensayos clínicos durante la estrategia de evaluación clínica de un producto en investigación pueden solaparse (estudios fase I/II, fase II/III).

Estudios de vigilancia posautorización

Cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio puede adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional.

Estudios de vigilancia posautorización de seguridad

Estudio farmacoepidemiológico o ensayo clínico efectuado de conformidad con las disposiciones de la autorización de registro de medicamentos y realizado con el propósito de identificar, caracterizar o cuantificar los riesgos asociados a los medicamentos autorizados.

Evaluación económica

Conjunto de técnicas que se utilizan para comparar las opciones abiertas para el decisor en una situación de elección relacionada con un proyecto, un programa, una intervención o, en general, un conjunto de cursos de acción

posibles. Es una herramienta de ayuda a la toma de decisiones según el criterio de maximización de la eficiencia que, en algunos casos, se identifica con la maximización del bienestar social y, en otros, con la optimización de una función objetivo, sujeta a ciertas restricciones.

Excipiente

Sustancia o mezcla de sustancias que, en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, no tiene actividad farmacológica y cuya función es asegurar la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de los ingredientes farmacéuticos activos del medicamento.

Extractos

Preparaciones de consistencia líquida (extractos líquidos y tinturas), semisólida (extractos blandos y oleorresinas) y sólida (extractos secos), obtenidas normalmente a partir de material animal o vegetal disecado. Para algunas preparaciones el material a extraer puede requerir un tratamiento previo como, por ejemplo, inactivación de enzimas, trituración o desengrasado. Los extractos se preparan por maceración, percolación o por otros métodos validados adecuados que utilizan etanol u otro disolvente. Después de la extracción, si es necesario, se eliminan las sustancias no deseadas.

Farmacovigilancia

Conjunto de métodos que tienen por objeto la identificación y la variación cuantitativa del riesgo de los efectos del uso agudo y crónico de los fármacos en el conjunto de la población o en subgrupo específicos de esta.

Fitomedicamento

Medicamento cuya sustancia activa (mezcla compleja de fitocomponentes o compuestos naturales que pueden tener un efecto aditivo o sinérgico en su efecto farmacológico principal) se obtiene de vegetales de origen terrestre o acuático mediante procedimientos específicos y que tiene un uso clínico justificado por los estudios científicos correspondientes. Su indicación médica siempre se realiza después de su registro por una agencia regulatoria de medicamentos. Un sinónimo de este término es *medicamento natural nuevo de origen vegetal*, puede estar constituido por mezclas complejas de una o varias plantas.

Fitomedicamento en investigación

Es el fitomedicamento al que se requiere demostrar su calidad, seguridad y eficacia a través de estudios científicos no clínicos y clínicos.

Forma farmacéutica

Forma o estado físico en que se presenta un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.

Futilidad

Incapacidad de un ensayo clínico para lograr los objetivos. Determinados problemas, como la dificultad para reclutar suficientes pacientes, pueden implicar que un ensayo no ofrezca un resultado que se pueda analizar estadísticamente de forma correcta. Si se detectan problemas de este tipo durante el ensayo, puede ser conveniente detener el ensayo en una fase inicial. Este tipo de cálculo se conoce como *evaluación de futilidad* y es un tipo de análisis provisional o intermedio, aplicado en los diseños adaptativos.

La detención de un ensayo en una fase inicial debido a que es improbable lograr un resultado fiable estadísticamente es aceptable desde un punto de vista ético, ya que impide la exposición innecesaria de los pacientes a tratamientos u otras intervenciones. Además, esto permite ahorrar tiempo y, por consiguiente, reducir costos.

Grupo de expertos para el desarrollo de un fitomedicamento

Conjunto de profesionales cubanos especializados en las diferentes áreas de la investigación no clínica, clínica y regulatoria vinculados a las plantas medicinales.

Informe periódico de seguridad

Es un resumen de la información global actualizada sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica, realizado por el titular del registro o fabricante. Este informe se requiere antes, dado por la necesidad de disponer de datos que tiene como objetivo evaluar su relación beneficio/riesgo.

Ingrediente farmacéutico activo

Es cualquier sustancia o mezcla de sustancias utilizada en un medicamento para ejercer actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, atenuación, tratamiento o prevención de enfermedades o para tener un efecto directo en la restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas en el ser humano.

Marcador activo y analítico

Existen dos categorías de marcadores, los marcadores activos que son constituyentes o grupos de constituyentes, de los que generalmente se

acepta que contribuyen al efecto terapéutico, y los marcadores analíticos que son constituyentes o grupos de constituyentes que sirven para propósitos analíticos y que no necesariamente deben de poseer actividad farmacológica o terapéutica.

En ambos casos son constituyentes o grupos de constituyentes definidos químicamente de una droga vegetal, preparado vegetal o medicamento a base de plantas, que son de interés para propósitos de control de calidad del preparado vegetal. Los marcadores sirven para calcular la cantidad de droga vegetal o preparados vegetales en el producto final si el marcador se ha determinado cuantitativamente.

Material de partida

Material de origen natural (droga vegetal o preparado vegetal) con propiedades terapéuticas que se emplea para la fabricación de productos farmacéuticos.

Material de origen natural

Material vegetal o preparado vegetal con propiedades terapéuticas que se emplea para la fabricación de productos farmacéuticos.

Material vegetal

Constituido por planta principalmente entera, fragmentada o cortada, partes de la planta, algas, hongos, líquenes, no procesada, que se presenta usualmente en forma seca y a veces en forma fresca.

Algunos exudados que no se han sometido a tratamiento específico son también considerados como material vegetal. El material vegetal es definido por el nombre botánico de acuerdo con el sistema binomial (género, especie, variedad y autor). Son consideradas como sustancias activas, se conozcan o no sus constituyentes con actividad terapéutica.

Materia prima natural de origen vegetal

Son productos homogéneos obtenidos por sometimiento del material vegetal a tratamientos tales como fragmentación, extracción, destilación, expresión, purificación, concentración o fermentación. Este puede presentarse como materia prima de origen vegetal en polvo, tinturas, extractos, aceites esenciales, jugos y exudados procesados. Son consideradas como sustancias activas, se conozcan o no sus constituyentes con actividad terapéutica.

Nombre científico

Nombre de una especie declarado en el sistema binomial, escritos en idioma latín, según los códigos internacionales de nomenclatura para cada disciplina, que permite ubicarla taxonómicamente.

Nombre común

Nombres vulgares con los que se conoce la especie en cada país.

Nombre comercial o de marca

En la industria farmacéutica es el nombre que identifica al medicamento de un determinado laboratorio farmacéutico. El nombre comercial es muy distinto al nombre del principio activo del medicamento en cuyo caso se le denomina *nombre genérico* o *denominación común internacional*.

Plan de gestión de riesgos

Documento en el que el titular de la autorización del registro de medicamentos especifica los riesgos importantes del medicamento, identificados o potenciales, y señala la información relevante de seguridad no disponible; establece un plan para la realización de las actividades de farmacovigilancia necesarias para identificarlos, caracterizarlos o cuantificarlos, e incorpora, en caso necesario, un programa específico de prevención o minimización de riesgos, incluye las actividades de formación e información a profesionales y usuarios en el contexto de ese plan y la evaluación de la efectividad de las medidas adoptadas.

Preguntas de investigación para la definición del inicio del proceso de investigación

Preguntas formuladas o propuestas de investigación que debe hacerse el equipo de investigación, emanadas ambas de la revisión bibliográfica exhaustiva sobre los estudios (evidencias) que se hayan realizado. Deben ser contrastadas con el algoritmo de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento y se pueda definir, la etapa que se considera debe empezar el proyecto para la obtención del fitomedicamento, en base a una justificación científica. En otras palabras, es preguntarse qué se ha hecho y qué falta por hacer según el algoritmo de estas guías.

Principio de las 3Rs

El concepto de las 3Rs fue desarrollado por Russell y Burch en su libro *The principles of humane experimental technique*, publicado en 1959; en el que

describen las 3Rs como la principal ruta para alcanzar principios humanos en las técnicas experimentales y aportan una estrategia racional para minimizar el uso y sufrimiento de los animales de experimentación, unido a un compromiso con la calidad del trabajo científico. Es un tema obligado en la ética de la experimentación animal. Las 3Rs son:

- *Reemplazo*: métodos que eviten o ayuden a reemplazar el uso de animales.
- *Reducción*: métodos que ayuden a reducir el número de animales que se usan en experimentos.
- *Refinamiento*: métodos que ayuden a minimizar cualquier dolor o angustia y mejoren el bienestar animal.

Proceso de investigación-desarrollo

Actividades metódicas y sistemáticas realizadas sobre la base de métodos científicos con el propósito de desarrollar nuevos conocimientos con solidez ética y científica.

Producto de investigación

Son los resultados tangibles fruto de un proceso de investigación que genera un nuevo conocimiento como el que se propone con esta guía.

Producto terminado

Producto que se ha sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envase final y el etiquetado.

Producto medicinal a base de plantas

Producto medicinal natural comercializado en el mercado, cuyos metabolitos, activos o analíticos se obtienen de vegetales terrestres o acuáticos mediante procedimientos específicos y que no cumplen los requisitos para denominarse fitomedicamento.

Registro sanitario

Autorización oficial emitida por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos mediante el que se aprueba la comercialización de los medicamentos, tanto de fabricación nacional como de importación, una vez evaluada como satisfactoria su calidad, seguridad y eficacia, así como las características de su fabricante.

Sustancia activa

Sustancias o mezclas de sustancias afines con un efecto farmacológico específico que al ser administrado al organismo provoca un efecto farmacológico determinado. Se convierte en compuesto o marcador activo cuando está presente en una cantidad determinada previamente en los estudios no clínicos.

Técnicas de identificación molecular de ADN

Métodos moleculares que se basan en el uso de marcadores de códigos de barras de ADN para la identificación de plantas medicinales.

Titular del registro sanitario

Persona jurídica nacional o natural o persona jurídica extranjera autorizada por las autoridades competentes, a fabricar o comercializar medicamentos a quien se otorga el registro sanitario.

Vacío terapéutico

Ausencia de un medicamento eficaz y seguro para una indicación determinada. Puede ser que exista el medicamento, pero no al precio o con la vía de administración, forma farmacéutica, dosis o frecuencia de administración adecuada.

Variable dura

Se dice de las variables más reproducibles de un sujeto a otro y de un investigador a otro. La mortalidad es la variable más dura.

Variable subrogada

Variable que se mide en lugar de la variable clínicamente relevante, generalmente porque es más fácil de medir o identificar. La variable subrogada puede tener una relación directa o solo indirecta con la variable clínicamente relevante.

Vigilancia poscomercialización

Recopilación y evaluación sistemática de la información sobre la calidad, efectividad y seguridad de los medicamentos durante su comercialización.

CONSIDERACIONES GENERALES

Esta guía constituye el criterio de un grupo de expertos cubanos para el desarrollo de un fitomedicamento. Representan a los principales centros de investigación/producción y de investigación del país en materia de investigación y producción de medicamentos originados de plantas, terrestres o acuáticas. Está representada, además, la agencia reguladora cubana, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos(CECMED), el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), coordinador de este grupo, el Departamento de Medicina Natural y Tradicional del Ministerio de Salud Pública y la Sociedad Cubana de Farmacología.

La definición de fitomedicamento utilizado en esta guía es el de un nuevo medicamento a base de plantas, que después de todo un proceso de investigaciones químicas-farmacéuticas, no clínicas y clínicas, haya obtenido el registro para una indicación determinada. Por eso, este instrumento metodológico no es aplicable a ningún otro tipo de producto natural.

Este documento sustituye al elaborado por el grupo de expertos convocados por el Ministerio de Salud Pública en 1997, *Guía metodológica para la investigación en plantas medicinales*, que, aunque útil aún, ha mantenido sin modificación y actualización su contenido desde su emisión. Además, esta guía será entregada a la agencia reguladora de medicamentos nacional para el uso que esta disponga.

Han servido de sustento para la elaboración de este documento, la *Guía metodológica para la investigación en plantas medicinales*, antes referida, los documentos emitidos por la Organización Mundial de la Salud, los de agencias gubernamentales importantes en el mundo como la *Food and Drug Administration (FDA)*, *European Medicines Agency (EMA)* y el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de Cuba, así como la experiencia personal de prestigiosos investigadores cubanos.

Esta guía tiene como característica, contemplar de manera íntegra el proceso para el desarrollo de un nuevo fitomedicamento, con una visión de proyecto de investigación, que contempla en su etapa inicial la selección de las plantas dirigida a la solución de un problema de salud, el cumplimiento de buenas prácticas agrícolas, aspectos botánicos, de sostenibilidad y ambientalistas, hasta desarrollar los diferentes tipos de investigaciones no clínicas y química-farmacéutica, que justifiquen la realización de los ensayos clínicos pertinentes, y permitan su registro según las exigencias reguladoras. Además, tiene en cuenta todo el proceso de actividades posregistro, que permite el

seguimiento a largo plazo de la efectividad y seguridad del producto registrado. Cada uno de estos procesos de investigación son realizados con cumplimiento de buenas prácticas, y la aplicación de la ética de investigación para animales y personas.

Hay varios elementos que distinguen a esta guía:

- Tiene presente, previo a cada una de las etapas (preclínica y clínica), la confección de un plan de desarrollo del producto de investigación con el propósito de garantizar el direccionamiento correcto de los objetivos de trabajo y poder alcanzar la meta fijada, el registro oportuno del producto de investigación.
- Es un documento eminentemente práctico, al contar con un algoritmo de investigación (anexo 2) que permite a los investigadores no solo saber qué hacer, sino, cuándo hacerlo. Este enfoque posibilita ganar el mayor tiempo posible, desde el punto de vista salubrista, al poner una mejor opción terapéutica, eficaz y segura, para los pacientes necesitados de estas, sin descontar la importancia desde el punto de vista financiero.
- Tiene presente, como eje transversal, la calidad en el desarrollo del fitomedicamento. Cuenta en cada paso de investigación donde se necesite, con el mecanismo adecuado que brinde la seguridad de que el producto obtenido mantenga el rango de concentraciones de los metabolitos responsables del efecto farmacológico demostrado y que, por ende, permite la reproducibilidad de los resultados, tanto en la fase de investigación como en la de comercialización, o sea, garantizar la consistencia terapéutica.
- Está compuesta de tres documentos: el cuerpo de la guía, que expresa qué hacer; los anexos correspondientes, que facilitan el cómo hacer, y un tercero, el algoritmo de trabajo, que propicia el cuándo hacer.

Finalmente esta guía no constituye un requerimiento obligatorio a cumplir, sino recomendaciones necesarias y actualizadas dirigidas a un equipo multidisciplinario que pretenda desarrollar un fitomedicamento y registrarlo ante una autoridad reguladora.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación de esta guía

Las “hierbas medicinales” son el principal remedio en los sistemas de medicina tradicional. La Organización Mundial de la Salud ha mostrado permanente interés en este tipo de producto para el mantenimiento de la salud de muchos pueblos, especialmente en los que están en vía de desarrollo, por su vínculo fundamental con la atención primaria de salud, lo que fue avizorado desde la Declaración de Alma-Ata en 1978. Sin embargo, su uso se ha extendido por todo el mundo, alcanzando en la actualidad cifras bimillonarias de crecimiento en el mercado, primordialmente en países desarrollados según lo publicado en el 2015 por *Global Industiy Analysts*. Desafortunadamente, este crecimiento del mercado con productos medicinales a base de plantas, no está aparejado con un sustento científico, lo que fue expresado en la estrategia de la Organización Mundial de la Salud 2002-2005 cuando se planteó: “La cantidad y calidad de los datos de seguridad y eficacia sobre la medicina tradicional están lejos de ser suficientes para satisfacer los criterios necesarios que respalden su uso en el ámbito mundial. Las razones de la falta de datos de estudios se deben no solo a las políticas sanitarias, sino también a la falta de una metodología de estudio adecuada o aceptada para evaluar la medicina tradicional”. También se añadía: “[...] deben fomentarse otras investigaciones sobre seguridad y eficacia y promoverse la calidad de las investigaciones”. Y además aseveraba, que debido a esto: “[...] médicos alopáticos se hacen reticentes a derivar a sus pacientes a los proveedores de medicina complementaria y alternativa”.

Independientemente que esta cita se refiere a la medicina complementaria y alternativa en general, no debe olvidarse que las plantas medicinales son, dentro de este tipo de medicina, las que más se usan y más cerca están de la medicina convencional, según plantea también, A. Parveen y colaboradores.

Otro elemento que refuerza la debilidad con relación a la evidencia en eficacia y seguridad en la aplicación terapéutica de los productos medicinales derivados de plantas, son las insuficientes aún, publicaciones científicas, fundamentalmente en lo referido a ensayos clínicos, regla de oro, para garantizar resultados confiables y seguros, en relación a estas dos variables.

Lo anterior se pone de manifiesto en la muy baja cantidad de publicaciones en el periodo 1970-2014, en la que solo se habían publicado 942 artículos

(se excluyeron los que no cumplieron los requisitos de ensayo clínico y los artículos en chino, según criterios de A. Hernández). Sin embargo, se debe destacar que hubo un crecimiento en los últimos 14 años de este siglo, con 817 artículos de este total, aunque aún insuficientes.

Hay que añadir que la problemática no solo estuvo centrada en la cantidad sino también en la calidad, pues en diferentes revisiones sistemáticas, como por ejemplo, del *Ginkgo biloba* y del *Allium sativum*, los autores, Nicolai y colaboradores, Reinhart y colaboradores, coinciden en que se necesitan más estudios que cumplan requisitos de ensayo clínico, para tener conclusiones definitivas. Además, en ambos casos se mantiene permanente el principal problema que se presenta en los ensayos clínicos con plantas medicinales: la falta de reproducibilidad de los resultados de un estudio a otro.

Sin embargo, el panorama en los últimos años parece ser un poco más alentador, pues los propios investigadores clínicos y revisores de este tipo de investigación, han modificado sus planteamientos en las propias revisiones sistemáticas, y ya no son tan contundentes en sus conclusiones negativas, un ejemplo es esta aseveración de Sarris y colaboradores: "Algunas medicinas alternativas y complementarias pueden ser beneficiosas en los trastornos de atención e hiperactividad, por lo tanto, los médicos deben ser conscientes de la evidencia actual. Candidatos promisorios como *Bacopa monniera* (brahmi) y *Piper methysticum* (kava), tienen eficacia potencial en la mejoría de los trastornos de atención e hiperactividad y deben ser estudiados". Estos elementos de aceptación sobre resultados de ensayos clínicos con medicamentos derivados de plantas, no se había planteado con este enfoque. De la misma forma Dwyer, Whitten y Hawrelak afirman: "Un número importantes de hierbas medicinales diferentes al *Hipericum*, se muestran promisorias en el tratamiento de la depresión leve a moderada".

Sin embargo, independientemente de esta aparente mejoría respecto a la calidad de los ensayos clínicos, es un inconveniente no resuelto aún la no confiabilidad en los resultados en la investigación clínica con medicamentos derivados de plantas, ya que no se puede garantizar su reproducibilidad. La *Food and Drug Administration*, al abordar esta situación, plantea que el problema radica en que no se garantiza la consistencia terapéutica. Un ejemplo ilustrativo de esta problemática es lo relacionado con la hierba de San Juan, *Hipericum perforatum*. Este fitomedicamento finalmente fue registrado por la *European Medicines Agency* para la depresión leve y moderada en el 2008. El expediente presentó 13 extractos, y solo el WS-5570, cumplió las exigencias. Se evaluaron cinco ensayos clínicos aleatorizados y dos metaanálisis, los revisores concluyeron que todos los estudios fueron bien diseñados y reportaron superioridad respecto al placebo y no inferioridad contra los tratamientos estándares.

La historia de este fitomedicamento, es que durante 14 años se publicaron un total de 74 "ensayos clínicos", por lo que cabría preguntarse, si es necesaria la realización de este número de ensayos para lograr registrar un producto. La

respuesta es obviamente no, por lo tanto, este es un ejemplo negativo, pero importante, de lo que no debe hacerse.

Ante estas situaciones la Organización Mundial de la Salud ha abogado por contar con fitomedicamentos eficaces, seguros y de calidad, no solo en la estrategia 2002 a 2005, sino también en la del 2014 a 2023. En esta última deja explícito, en su objetivo estratégico número 2, “garantizar el fortalecimiento de la seguridad, eficacia/efectividad, y la calidad, de los productos (medicamentos a base de hierbas), de las prácticas, y de los médicos que ejercen esta medicina”.

La Organización Mundial de la Salud se ha ocupado de esta área, no solo en este siglo, sino que en la década de los 80 del siglo xx, después de la Declaración de Alma-Ata, donde se proclamó la utilización de la medicina tradicional en la atención primaria de salud, el tema de la calidad se ha abordado en diferentes reuniones de la Conferencia Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica.

En la Quinta Conferencia, realizada en París, en 1989, se sugirió elaborar pautas que definieran elementos básicos para la evaluación de la calidad, la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios y de allí surgieron las primeras guías publicadas por la Organización Mundial de la Salud en 1993, sobre esta temática. Su antecedente fue el documento *Pautas para evaluar medicamentos herbarios*, de 1991. Se debe señalar que en estos se emplea el término de *inocuidad*, que a criterio de este grupo de expertos, no resulta el más conveniente, ya que ningún producto que interactúe como medicamento con el organismo humano es inocuo. Esto fue subsanado en otros documentos que tienen el objetivo de servir de instrumento para la evaluación de la calidad, seguridad y la eficacia de medicamentos a base de plantas. Además, la *European Medicines Agency* publicó una guía para fortalecer la calidad de la materia prima vegetal, base esencial de la producción de estos medicamentos.

Esta documentación ha tenido el propósito que organismos nacionales de regulación, instituciones científicas, productores e instituciones académicas, la tengan presente al incursionar en la investigación, producción, comercialización y regulación de este tipo de producto de uso humano. Su utilización puede garantizar evidencias científicas necesarias, que satisfagan el interés de los prescriptores, sin embargo, esto aún no es posible.

El análisis profundo de estos documentos ha permitido concluir que ninguno de manera independiente reúne todos los requisitos que posibilite servir realmente de guía práctica para lograr el desarrollo de un fitomedicamento. Y por tanto, recorrer todo el proceso de investigación-desarrollo, que vaya desde la propia idea inicial del proyecto hasta el registro, y etapa de comercialización, pasando con la profundidad, científicidad, metodología y pragmatismo necesarios, por las principales investigaciones de este proceso, como son las no clínicas y las clínicas.

A continuación se presentan, a juicio del grupo de expertos que elaboró esta guía, las principales debilidades de esos documentos, que se resumen en que:

- Ninguno aborda el proceso de investigación-desarrollo de un fitomedicamento como una investigación a ciclo completo, que es uno de los principales problemas que ha tenido el enfoque para el desarrollo de fitomedicamentos.
- La mayoría profundizan más en las investigaciones no clínicas y muy poco en las clínicas.
- Solo un documento, la *Operational Guidance* del 2005, aborda con profundidad las exigencias regulatorias que se deben garantizar para realizar ensayos clínicos exploratorios y confirmatorios.
- No en todos los casos se consideran los aspectos éticos (humanos y de los animales de experimentación), así como el enfoque ambientalista que deben tenerse presente para estos proyectos y que permitan la sostenibilidad, para las investigaciones y la comercialización del fitomedicamento desarrollado.
- Cuando se plantea la calidad, no se define de qué calidad se trata, y por el contexto en que se plantea, se asume que es la farmacéutica, lo que constituye, a la luz actual, un criterio limitado para definirla. Este concepto para un producto medicinal proveniente de plantas, no debe ser solo el de calidad farmacéutica, pues conlleva mucho más. Esta queda englobada en lo que se considera actualmente como la *consistencia terapéutica*. Este es un concepto más amplio y abarcador, conlleva a la posibilidad de que el producto, garantice la reproducibilidad de los resultados terapéuticos obtenidos de los estudios no clínicos y clínicos, y eso significa calidad botánica y agronómica, farmacéutica, de eficacia y de seguridad, por lo que el término de calidad debe ir siempre acompañado de un sustantivo que la defina.

Independientemente a lo señalado, se debe resaltar que tanto las guías como las pautas elaboradas por la Organización Mundial de la Salud, fueron el punto de partida para que cada uno de los involucrados, dígase autoridades nacionales de regulación, organismos de investigación, fabricantes y comerciantes, contaran con elementos metodológicos y científicos que le sirvieran de referencia para elaborar, entre otras, las diferentes regulaciones nacionales con las que se cuentan en la actualidad. Estos instrumentos constituyeron, en su momento, un paso de avance incuestionable para mejorar la calidad de las investigaciones. No obstante, bajo el prisma del desarrollo actual se considera pertinente proponer nuevas guías más abarcadoras y prácticas.

Sin todo ese aval de conocimientos de importantes científico del mundo, no se hubiera podido llegar hasta aquí y como bien se plantea en las *Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional* del 2002, a pesar de que se haya “preparado y modificado las

pautas cuidadosamente, a partir de las observaciones recibidas de diversos expertos y autoridades sanitarias nacionales de todo el mundo, puede haber aún otras cuestiones y opiniones que por inadvertencia no se hayan incluido”, lo que, evidentemente, puede suceder con la propuesta actual.

Esta guía trata de convertir en fortaleza las debilidades señaladas de los documentos anteriores. Al acompañarse de un algoritmo de trabajo con puntos críticos identificados para la toma de decisiones, no solo plantea qué hacer, cómo y cuándo hacerlo, sino que brinda la información necesaria al equipo multidisciplinario para decidir si se continua o no con el proyecto de investigación, en función de los resultados o si se redirecciona hacia otros objetivos. No debe olvidarse que aunque la motivación debe ser siempre un interés salubrista, el soporte financiero y su recuperación desempeñan una función fundamental en el desarrollo de los fitomedicamentos.

1.2. Antecedentes para la elaboración de esta guía

Se creó un grupo multidisciplinario de trabajo constituido por 32 miembros, conformado por 12 médicos, 13 licenciados en ciencias farmacéuticas, dos en bioquímica, dos en ciencias biológicas, una en química, una ingeniera agrónoma, y una en ciencias de la información. De estos, una ostenta la categoría científica de doctora en ciencias, 17 la categoría de doctores en ciencias particulares y 11 la de máster en ciencias. Representan a siete centros de investigación-producción, cuatro de investigación académica, una institución de investigación, uno de servicios científico-técnicos y la agencia reguladora de medicamentos cubana. De los 32 miembros, 28 son de La Habana, tres de Villa Clara y uno de Santiago de Cuba.

Para dinamizar la actividad y lograrse el propósito, se crearon seis subgrupos de trabajo que abordaron de manera independiente cada una de las actividades que están comprendidas en las diferentes etapas en que se divide el proceso de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento (Fig. 1). Concluido el trabajo de los subgrupos, se realizaron talleres plenarios para la discusión y aprobación de las propuestas y toma de acuerdos. Se realizaron ocho talleres de trabajo en los casi dos años de actividad, en los que se tomaron 97 acuerdos que fueron cumplidos.

1.3. Alcance de esta guía

Esta guía está dirigida a orientar a los investigadores para:

- Tipo 1. La obtención de un nuevo medicamento definido como fitomedicamento, que se obtiene a partir de una planta medicinal de origen terrestre o acuático, con uso tradicional o no, indicada para una afección específica, independientemente de su gravedad. Tiene un objetivo diagnóstico, profiláctico, de tratamiento curativo o paliativo o adyuvante y es producido a escala industrial.

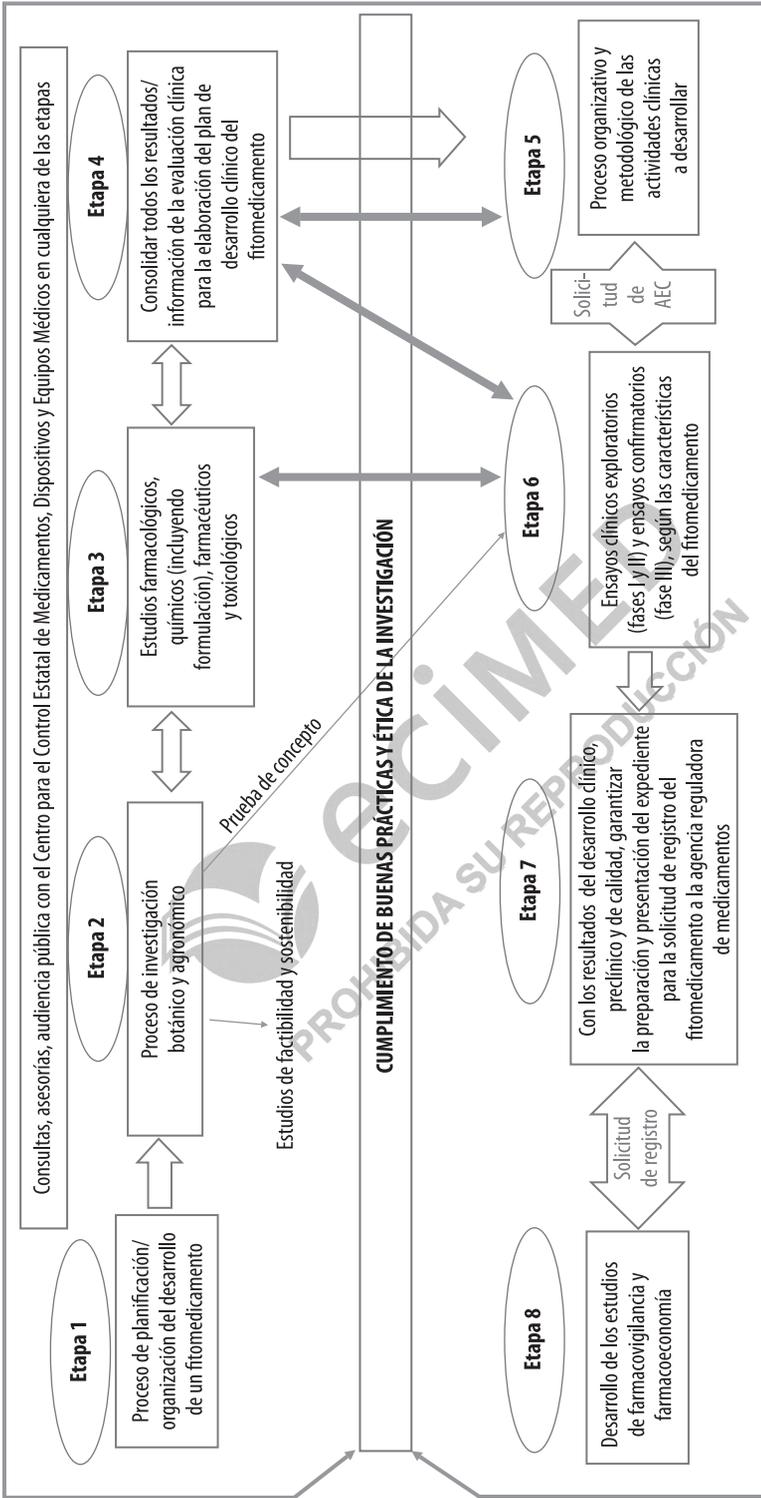


Fig. 1. Esquema general del algoritmo para el desarrollo de un fitomedicamento.

- Tipo 2. Evaluar, además, a un fitomedicamento registrado al que se quiere registrar en una nueva indicación o se presenta con una nueva forma farmacéutica, nueva dosis o vía de administración

Esta guía no tiene alcance para:

- Un producto herbario para uso tradicional con experiencia documentada o uso establecido según tradición, para este caso se sugiere utilizar la guía de la Organización Mundial de la Salud de 1993.
- Un producto proveniente de plantas, pero que su principio activo se ha aislado y purificado (paclitaxel) o químicamente modificado (estrógenos sintetizados de extracto de ñame).
- Un producto proveniente de plantas al que se le ha añadido un medicamento químico-farmacéutico o biotecnológico.
- Un producto de origen animal o mineral.
- Un producto derivado de una especie botánica la que se ha modificado genéticamente con el propósito de crear una entidad molecular única.
- Un producto obtenido de la fermentación de hongos, virus, bacterias u otros organismos microscópicos, si su objetivo fue crear una entidad molecular única (antibióticos, aminoácidos y vitaminas).

Fundamentación del alcance

Teniendo en cuenta que:

- El mercado internacional y en menor medida el nacional, están abarrotados de “productos medicamentosos” provenientes de plantas medicinales, la mayoría registrados como un suplemento dietético y no como medicamento, según plantea la ley estadounidense *Dietary Supplement and Health Education Act* (DSHEA) y regulaciones nacionales. A pesar de esto, en ocasiones se les adjudican efectos farmacológicos que no se han demostrado adecuadamente mediante los estudios científicos necesarios.
- El uso de estos productos no controlados medicamente en vez de ser una solución pueden convertirse en un problema de salud, si se tiene en cuenta las probables reacciones adversas, las interacciones medicamentosas que no se han podido demostrar científicamente.
- No existen guías apropiadas que den respuesta al desarrollo de fitomedicamentos.

Se construyó este instrumento de investigación con este alcance para que, ajustado a las necesidades de cada país y tenido en cuenta por las agencias reguladoras de medicamentos, se trate de ir solucionado el problema creado con la comercialización cada vez mayor de productos provenientes de plantas, sin las necesarias evidencias científicas que sustenten su uso.

2. OBJETIVOS

Los objetivos, direcciones y acciones estratégicas planteadas en el documento *Estrategia de la Organización Mundial de la Salud 2013-2024* están en consonancia con los propósitos de esta guía:

- Crear una guía metodológica de investigación y su algoritmo de trabajo que permita, a través de las investigaciones correspondientes, desarrollar un fitomedicamento a partir de una planta medicinal, terrestre o acuática, obtener su registro sanitario y realizar las actividades de poscomercialización.
- Brindar esta guía al Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos para que este a su consideración, en el proceso de actualización permanente de sus regulaciones.
- Generalizar la utilidad de la guía con todos los involucrados en las investigaciones, producciones y comercialización de fitomedicamentos y en la producción y expendio de materia prima vegetal para su desarrollo.
- Incorporar estos resultados a programas correspondientes de educación posgraduada para la mejor comprensión de este tema.
- Organizar un repositorio que sirva de soporte en la profundización de los diferentes aspectos de esta guía.
- Poner a consideración de la oficina cubana de la Organización Panamericana de la Salud, la extensión de esta guía a la Organización Panamericana de la Salud en Washington, para su valoración como guía que pueda servir a los países de Latinoamérica y el Caribe.

3. DESARROLLO DE ESTA GUÍA

3.1. Observaciones generales sobre el proceso de investigación

3.1.1. Aspectos legales y administrativos

Cuba cuenta con una resolución del Ministerio de Salud Pública para el uso de la medicina natural y tradicional, sustentada por el lineamiento 129 del documento rector de la Política Económica y Social del Partido y la Revolución, 2016-2021, que contempla el uso de la plantas medicinales para el tratamiento y prevención de diferentes problemas de salud con eficacia, seguridad y calidad.

La autoridad reguladora nacional, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, cuenta con un cuerpo normativo, donde está incluido el alcance regulatorio a los productos naturales a través de las Regulación 28 del 2013 para el registro y de la Regulación 21 del 2008, sobre los requisitos para la autorización y modificación de ensayo clínico.

Por otra parte, cualquier ensayo clínico que se vaya a realizar en Cuba debe cumplir un grupo de exigencias administrativas de carácter obligatorio:

- *Primero*: solicitud de autorización del ensayo clínico a la Dirección del Ministerio de Salud Pública, según establece la Instrucción 74 del 2011, del Área de Docencia e Investigaciones.
- *Segundo*: aprobación del estudio por un Comité de Ética de la Investigación (CEI) del sitio donde se realizará el ensayo (este proceso puede ir paralelo al anterior).
- *Tercero*: inscripción del ensayo en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, que radica en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, y su dirección electrónica para la información necesaria es: www.rpcec.sld.cu.
- *Cuarto*: después de cumplimentar los pasos anteriores y tener evidencias que demuestren su cumplimiento, se hace la solicitud de autorización para ensayo clínico al Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Hasta la actualidad se realiza la solicitud amparado en la Regulación 21 del 2008 vigente.
- *Quinto*: obtenida la aprobación del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos para el desarrollo del ensayo clínico, se puede dar inicio a este tipo de estudio.

3.1.2. Aspectos éticos

3.1.2.1. Investigaciones con humanos

Todo ensayo clínico que se desarrolle debe cumplir con los aspectos éticos de la investigación clínica definidos por las buenas prácticas clínicas:

- Principios éticos de autonomía, beneficencia y justicia.
- Cumplimiento de la Declaración de Helsinki, en su versión más actualizada.
- Aprobación del ensayo clínico por un Comité de Ética de la Investigación y cumplir con el proceso de seguimiento del ensayo por este, según establece en Cuba la Resolución Ministerial 40 del 2014.
- Cumplimiento del proceso de consentimiento informado para todos los participantes.

Los máximos responsables en el cumplimiento de los aspectos éticos en la investigación en un ensayo clínico, son los promotores del estudio y los investigadores participantes, quienes deben aportar la evidencia para que el Comité de Ética de la Investigación verifique su cumplimiento.

3.1.2.2. Investigaciones con animales

La investigación con animales debe desarrollarse cumpliendo los requerimientos éticos establecidos, y siempre que sea posible se realizarán estudios *in vitro* que permitan salvaguardar el uso de animales completos. El cumplimiento de los requisitos éticos para animales de investigación también debe ser evidenciado.

3.1.2.3. Respeto por el medio ambiente

Deben ser tomadas todas las consideraciones que garanticen la protección del medio ambiente respecto a la conservación de los areas de donde se extraigan las plantas medicinales, evitar que la parte de la planta utilizada destruya la población de estas.

Se prefiere que se realicen cultivos de las plantas a estudiar o domesticar las silvestres, lo que permite no solo proteger el medio ambiente, sino poder hacer los estudios agroecológicos pertinentes para garantizar un producto de calidad, que cumpla con la buenas práctica agrícolas y de recolección. Son importantes también los estudios de sostenibilidad para las investigaciones y la futura producción y comercialización.

Debe cumplirse con el Protocolo de Nagoya, del que Cuba es parte (por acceso) desde el 2015. Ante cualquier proyecto en esta área de investigación, se debe contactar a la autoridad nacional, Centro de Inspección y Control Ambiental, de manera que se cumpla con los objetivos de este documento internacional (anexo 3).

3.1.3. Calidad en el proceso de investigación de un fitomedicamento

El proceso de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento debe contar con un sistema de garantía de calidad, que avale que todos los datos producidos sean de la máxima credibilidad y confiabilidad, por lo que deben ser verificables a través de las evidencias necesarias de todos y cada uno de los resultados obtenidos.

El sistema de garantía de calidad, además de estar soportado sobre procesos, documentación, como los manuales de calidad y procedimientos normalizados de trabajo o procedimientos normalizados de operaciones, como también se denominan, y otros elementos, debe cumplir con todas las reglamentaciones, normas y regulaciones, propias para cada proceso. En el caso de las investigaciones no clínicas y clínicas (ver Fig. 1), es necesario garantizar el cumplimiento de normas como las buenas prácticas agrícolas y de recolección, las buenas prácticas de laboratorios para todos los procesos de investigación y producción que se llevaron a cabo, hasta las buenas prácticas de fabricación para la producciones correspondientes que soporten los lotes necesarios para las investigaciones clínicas. Del mismo modo deben cumplimentarse las buenas prácticas clínicas para todos los estudios clínicos y las buenas prácticas de farmacovigilancia, para todo el proceso de poscomercialización.

Independientemente que los aspectos de calidad farmacéutica son tratados en otros acápite de esta guía, con mayor énfasis en la etapa 3, donde se tratan las actividades de los estudios químicos-farmacéuticos, este aspecto se abordará desde aquí pues tiene importancia capital no solo para garantizar el efecto farmacológico y la eficacia terapéutica durante el periodo de investigación, sino también la efectividad durante su uso clínico en la práctica médica. Es importante señalar que por la experiencia con estudios de este tipo de medicamentos, se ha planteado en la actualidad una nueva filosofía de calidad, la consistencia terapéutica, que aunque surgió para ser aplicada a los productos registrados y en comercialización, transita como un eje vertical de calidad, durante todos los procesos de investigación de esta guía, debido a las características particulares de los fitomedicamentos.

Garantizar la estandarización con la determinación del rango de la concentración del o de los marcadores activos responsables del efecto farmacológico, constituye un elemento de importancia crucial para garantizar la consistencia terapéutica, pero resulta complicado en este tipo de producto, por estar constituido de manera general por un conjunto de estructuras o fitocomplejos.

Este tipo de estandarización no es, generalmente, un gran problema para un medicamento de síntesis, pero sí para los fitomedicamentos. En la mayoría de las ocasiones no se logra, lo que provoca que en muchos casos no se garantice mantener los resultados de un estudio a otro, por lo que este paso

se convierte en uno de los principales problemas a resolver dentro del contexto de la calidad.

Por tanto, es necesario declarar un método que garantice la determinación del marcador activo identificado antes de iniciar cada uno de los estudios de investigación, tanto no clínicos como clínicos. Los métodos más frecuentes utilizados son los cromatográficos y espectroscópicos, pero si es posible, se prefiere utilizar la huella digital del fitocomplejo o *fingerprint*. Como garantía de la estandarización necesaria lote a lote, se deben guardar las evidencias correspondientes.

3.1.4. Precisiones para el proceso de investigación de un fitomedicamento

Lo más recomendado para el desarrollo de un fitomedicamento es que el proceso investigativo que se realice para lograrlo, contemple dos elementos fundamentales:

- *Primero*: definir en una primera instancia las metas que se quieren alcanzar con el proceso de investigación a ciclo completo, o sea, de donde se parte y a donde se quiere llegar, para que se contemple que se tiene y que se necesita de acuerdo con las exigencias regulatorias.
- *Segundo*: que el proceso de investigación sea desarrollado por un grupo multidisciplinario de investigación.

Lo más frecuente que ha sucedido en este campo de investigación es que los diferentes estudios para el desarrollo de un producto natural a base de planta, sean desarrollados por investigadores aislados, sin un concepto de proyecto de investigación a ciclo completo, y por eso se realizan investigaciones farmacológicas o toxicológicas, las más frecuentes, de manera aislada y sin la elaboración de un plan de desarrollo preclínico y, por tanto, no se define con claridad qué tipos de estudios se necesitan y cuándo hacerlos, lo que ocasiona pérdida de tiempo y de financiamientos, y lo que es peor aún, no se prevé de donde procederá la materia prima vegetal, con qué calidad y qué posible daño se le puede ocasionar al medio ambiente.

Todo esto ocasiona que exista una gran cantidad de evidencia bibliográfica, en ocasiones repetida o sin relación de consecutividad, que no permite continuar con el desarrollo del fitomedicamento, según pueden exigir las regulaciones para un producto natural proveniente de plantas.

Otro hecho que suele ocurrir con este enfoque es que grupos o investigadores aislados, no hacen el mejor uso crítico de la bibliografía publicada, al no aplicar los basamentos de la crítica científica y de la selección adecuada de la fuente, a partir de esto, organizan y desarrollan un estudio en humanos, y la mayoría de las veces no cumple con los requisitos de ensayo clínico, lo que le resta validez. A pesar de estas condiciones, si obtienen resultados positivos, asumen que pueden ser utilizados en personas, lo que viola todos los

principios éticos, científicos, metodológicos y regulatorios para el uso de un producto medicinal en pacientes.

Realizar estudios en humanos, incluso cumpliendo las exigencias de un ensayo clínico y obtener resultados positivos, no es evidencia suficiente para que se autorice su uso en pacientes ya que, entre otras cosas, el problema fundamental que presentan los resultados positivos de ensayos clínicos bien realizados, es que estos no tienen reproducibilidad de lote a lote, por las propias características ya referidas en la variabilidad de la concentración de su marcador activo.

Lo frecuente en la comercialización de estos productos es que existe variabilidad de los contenidos de los componentes químicos de una producción industrial a otra, conocida como “variación lote a lote” lo que provoca variabilidad de su efecto en el ser humano.

Por esa razón, para presentar su registro, la *Food and Drug Administration* planteó en el 2016 que se realicen estudios fase III pivotaes, con un diseño comparativo de eficacia y seguridad donde se comparen contra un producto de referencia para la indicación, varios lotes del producto en estudio.

Por todo lo anterior se considera que este tipo de investigación, como sucede en la búsqueda de un medicamento de origen sintético o biológico, se aborde con un enfoque de investigación a ciclo completo y por un equipo multidisciplinario, el que debe estar integrado por:

- Agrónomos y botánicos.
- Especialistas en farmacología y toxicología preclínica.
- Químicos-farmacéuticos y tecnólogos.
- Especialistas en ensayos clínicos con dominio de diseño de las diferentes fases.
- Especialistas de estudios de actividades de posregistro (farmacovigilancia y farmacoeconomía, esta última puede ser aplicada en otros momentos del proceso).
- Especialista en calidad de procesos para los estudios no clínicos y clínicos.
- Especialistas en asuntos regulatorios.
- Documentalista.
- Líder o coordinador del equipo (como todo proceso de trabajo colectivo).

Los investigadores del equipo deben de tener dominio de las buenas prácticas en general, de ética de la investigación aplicada a humanos y animales de experimentación, así como de las actividades de protección del medio ambiente. Y contar con colaboradores o investigadores clínicos (diferentes especialidades médicas) de vasta experiencia que les permitan no solo dirigir o participar en las investigaciones, sino también decidir en los principales problemas de salud sobre los que actuar.

En caso de no poder conformar un equipo multidisciplinario con estas características, se recomienda, desde que se conforma el proyecto, prever alianzas estratégicas que deben hacerse para que cada etapa se desarrolle adecuadamente y se cumplan los objetivos.

3.2. Procesos de investigación

3.2.1. Ideas previas

Convertir una planta medicinal (terrestre o marítima) en un nuevo fitomedicamento, solo es posible a través de un proyecto multidisciplinario de investigación. Es por esto que todos los procesos que se abordan en esta guía constituyen, a su vez, subprocesos de ese proyecto de investigación científica, por tanto, el elemento organizativo rector lo constituye el protocolo de investigación o guía de proyecto (anexo 1). Esta guía permite la organización y la planificación del protocolo de investigación, y aunque debe ser particularizada en dependencia del tipo de estudio que se trate y de los equipos de trabajo que lo integren, su elaboración es imprescindible para lograr los objetivos.

De esta manera, esta guía metodológica de investigación y su algoritmo de trabajo (anexo 2), comienzan con una primera etapa, sobre el proceso de planificación y organización propia de cualquier investigación científica, aunque particularizada para una planta medicinal, y concluye con la última etapa del desarrollo clínico de un fitomedicamento, los estudios de farmacovigilancia (ver Fig. 1).

La primera parte de un proyecto de investigación multidisciplinario para la búsqueda de un nuevo medicamento, en el área de la síntesis química o cuando se quiere aislar y sintetizar un principio activo de una planta medicinal, se le denomina internacionalmente *fase de descubrimiento* o *drug discovery*, que tiene como objetivo buscar un *hit* y finalmente, un *leads*, antes de comenzar la etapa preclínica.

Sin embargo, este grupo de trabajo ha preferido no utilizar estos términos para no contaminar la propuesta de algoritmo de investigación multidisciplinaria no clínica para la obtención de un fitomedicamento, con la investigación de un medicamento proveniente de la síntesis químicas o biotecnológica, pues cada uno tiene sus propios procesos, por lo que se utilizan los términos de candidato promisorio para el *hit*, y el de candidato líder para el de *leads*.

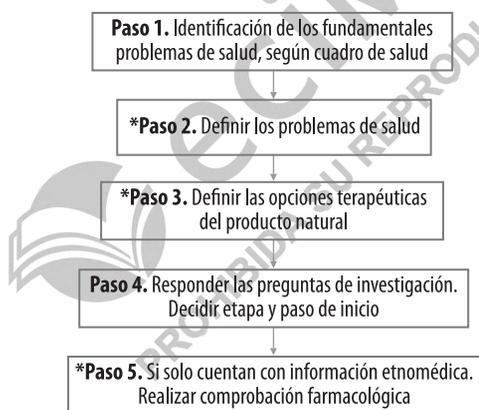
Nota aclaratoria: esta guía metodológica de investigación y su algoritmo tienen la característica que van indicando de manera progresiva qué tipo de estudios hacer y en qué momento. Sin embargo, no debe olvidarse que en todo el proceso de investigación de este tipo debe existir una comunicación fluida entre los diferentes grupos. Esto posibilita, en dependencia del resultado, conocer si ese paso es un punto crítico para la toma de decisiones para determinar si se continua y qué hacer, o si se detiene la investigación, se redirecciona el proceso o se suspende definitivamente. Por esto es muy posible que de acuerdo con los resultados se pueda regresar atrás o, por el contrario, avanzar a etapas superiores o solaparse los estudios.

3.2.2. Etapas para el desarrollo del fitomedicamento

3.2.2.1. Etapa 1. Proceso de planificación y organización

Para desarrollar un proyecto de investigación para la obtención de un fitomedicamento, se puede partir de dos fuentes: una, la que se propone según la actual guía con su algoritmo, iniciarlo identificando el problema de salud sobre el que se actúa con el fitomedicamento a obtener, o a la inversa, partir de un grupo de plantas que por diferentes vías, se tiene la información que poseen propiedades medicinales y se les realiza un tamizaje para estudiar posibles efectos farmacológicos específicos y así escoger la mejor opción. Las dos vías son válidas, pero para esta guía se prefiere la primera, por considerar que está más enfocada a resolver problemas de salud de la población.

El planeamiento del proyecto de investigación dando cumplimiento al algoritmo de investigación de esta guía (anexo 2), debe constituir un prerrequisito para el éxito del proyecto. Como toda actividad científica, los estudios que se desarrollen dentro del proceso de tránsito hacia el nuevo fitomedicamento deben partir de una concepción clara del *problema de investigación*, ya que a partir de este se define la hipótesis de trabajo y los objetivos, general y parciales, que responden todas las incógnitas planteadas (Fig. 2).



Nota: Los asteriscos (*) determinan los pasos que son puntos críticos para la toma de decisiones.

Fig. 2. Etapa 1. Proceso de planificación y organización.

Pasos 1 y 2. Identificación de los fundamentales problemas de salud (morbilidad y mortalidad) a los que se les pretenda dar solución con el nuevo fitomedicamento y definición de este

El equipo de investigación debe hacer una revisión bibliográfica exhaustiva a partir de estadísticas de salud que definen el cuadro de salud de una población, local, provincial, nacional o internacional, en dependencia del alcance que se le quiera dar al proyecto de investigación. Una vez identificada la pregunta científica, debe discutirse con el equipo de especialistas clínicos,

para tomar la mejor decisión, que debe estar orientada a identificar el problema que tenga un vacío terapéutico, ya que el proyecto que se proponga debe dar solución a este.

La decisión tiene que quedar bien fundamentada con una revisión bibliográfica profunda y actualizada, obtenida de fuentes bibliográficas confiables y realizadas a través de un análisis crítico. Se debe tratar de definir desde este momento, con los especialistas médicos, los blancos terapéuticos de la enfermedad seleccionada, así como los modelos *in vitro* e *in vivo* que representan experimentalmente el problema cuestión. Es conveniente, además, identificar y establecer los límites de aceptación de los resultados a obtener, basados en la no inferioridad de las respuestas en estos sistemas o valores clínicos relevantes.

Paso 3. Definir las opciones terapéuticas de los productos naturales de origen vegetal

La opción terapéutica puede provenir de:

- Estudios etnomédicos que se hayan realizados o se planifiquen para este propósito.
- Revisiones bibliográficas existentes de plantas ya estudiadas, con evidencia de su composición y propiedades farmacológicas/moleculares de algunos de sus componentes.
- Solicitudes de organismos superiores de la salud u otras instancias gubernamentales y no gubernamentales.

Sea una u otra la fuente, la opción terapéutica seleccionada debe quedar adecuadamente justificada con las evidencias científicas documentales necesarias.

Paso 4. Responder las preguntas de investigación para la definición del inicio del proceso investigativo

Una vez concluido los tres primeros pasos de la primera etapa, con la información obtenida se deben responder preguntas de investigación que permiten, según las respuestas a estas, empezar en un paso específico de alguna etapa determinada, y no necesariamente por el orden que va dictando esta guía o algoritmo.

Para la formulación de estas preguntas, el grupo de investigación puede utilizar los pasos de esta propia guía. Al verificar que ya se han cumplido, se puede definir en qué etapa/paso comienza el proceso de investigación.

Paso 5. En el caso que las especies de plantas seleccionadas cuenten solo con la información etnomédica

Antes de continuar con la etapa 2 (Fig. 3) (estudios agronómicos), se debe realizar un estudio farmacológico de comprobación del efecto referido por la etnomedicina. Si los resultados son positivos, se deben realizar los estudios

toxicológicos mínimos necesarios para la toma de decisión de continuar o no. De este modo, si el potencial tóxico es aceptable, se pasa a la etapa 2 (Fig. 3). Los estudios deben ser de toxicología aguda y sus características son:

- Tipo de estudio: puede ser toxicidad de las clases o de dosis límite (2 000 mg) o de dosis fija.
- Tipo de animales: roedores (rata o ratones).
- Vía de administración: la propuesta de uso en la clínica.

3.2.2.2. Etapa 2. Proceso de investigación botánica y agronómica

El proceso de investigación botánica y agronómica, es uno de los momentos más importante del proceso de investigación de un fitomedicamento, al que algunos investigadores desafortunadamente no le otorgan esa condición.

Para que un resultado farmacológico, toxicológico y de ensayos clínicos pueda constituir una evidencia científica, lo primero que se debe garantizar es que la planta que se está estudiando es la correcta y no otra, o sea, que no haya equivocación de familia, género o especie. Para esto se debe aplicar correctamente la identificación binomial de la planta, que constituye el primer paso de esta etapa (Fig. 3).



Fig. 3. Etapa 2. Proceso de investigación botánica y agronómica.

Paso 1. Clasificación taxonómica

Aplicar a las plantas seleccionadas, la identificación y clasificación taxonómica correspondiente, como nombre científico (familia, género, especie, subespecie o variedad y autor) y también el nombre común, para evitar confusiones. Se sugiere recoger el nombre del botánico que identifique el ejemplar. Además, se debe identificar en un herbario de referencia y recoger el nombre y lugar donde radica, así como el número del registro de la planta. Si no estuviera registrada, realizar su procesamiento para su colección en este, con el etiquetado correspondiente y datos requeridos. En los casos que sean posibles, se pueden emplear técnicas de identificación molecular de ADN de la planta.

Paso 2. Criterios agronómicos y de calidad a la masa vegetal

Se deben aplicar a las plantas identificadas los aspectos agronómicos y de calidad que garanticen la sostenibilidad de la masa vegetal, tanto para la investigación como para el proceso productivo del fitomedicamento a gran escala. Estos aspectos agronómicos son:

- Estudios agrotécnicos.
- Estudio de estabilidad del material vegetal.

Para estos dos estudios se requiere:

- Establecimiento de parámetros de calidad del material vegetal.
- Establecimiento del tiempo de estabilidad y las condiciones de almacenamiento del material vegetal.

Estos aspectos agronómicos están definidos en las directrices de la Organización Mundial de la Salud como las buenas práctica agrícolas y de recolección, que van desde la factibilidad de cultivo o no, hasta la trasportación y entrega a su destino final o en las normas que cada país establezca. En Cuba estos aspectos están recogidos en las *Guías de buenas prácticas agrícolas cubanas*. Una mayor precisión de los elementos a realizar en esta etapa están contenidos en el anexo 3.

Debe tenerse en cuenta todos estos elementos desde el inicio, de manera que se prevea la garantía de la entrega con la regularidad necesaria, de una masa de material vegetal, sostenible y con calidad que asegure el proceso de investigación o la producción del fitomedicamento.

Se debe abrir un expediente de cada una de las plantas para guardar las evidencias de todos los datos recogidos (botánicos, agronómicos y otros que se consideren), de manera que la materia prima natural de origen vegetal, con la que se trabajará en todos los estudios no clínicos siguientes, se realicen cumpliendo estas condiciones y se pueda garantizar la concentración del o los marcadores activos, responsables del efecto.

Es adecuado que se establezca, como criterio de calidad, que a cada entrega de materia prima se le compruebe el cumplimiento de las *Guías de buenas prácticas agrícolas cubanas* y los criterios de calidad química que se hayan establecido, de manera que se garantice la reproducibilidad de los resultados.

Nota: debe llamarse la atención que la fuente de procedencia del material vegetal puede provenir, también, de un laboratorio donde se apliquen métodos biotecnológicos que reproduzcan la planta o la parte de la planta contenitiva de los marcadores activos correspondientes. Si es así se debe establecer, de la misma forma, los criterios de calidad para la aceptación de la materia prima. Se debe tener en cuenta en este caso, que el material vegetal cumpla lo establecido en el acápite 1.3. "Alcance de esta guía".

3.2.3. Etapas para los estudios no clínicos

3.2.3.1. Etapa 3. Estudios farmacológicos, toxicológicos, químicos-farmacéuticos (incluye la formulación)

Cumplidos los criterios mínimos necesarios establecidos en la etapa 2 (Fig. 3), se continúa a la etapa 3 (Fig. 4). La expresión de criterios mínimos

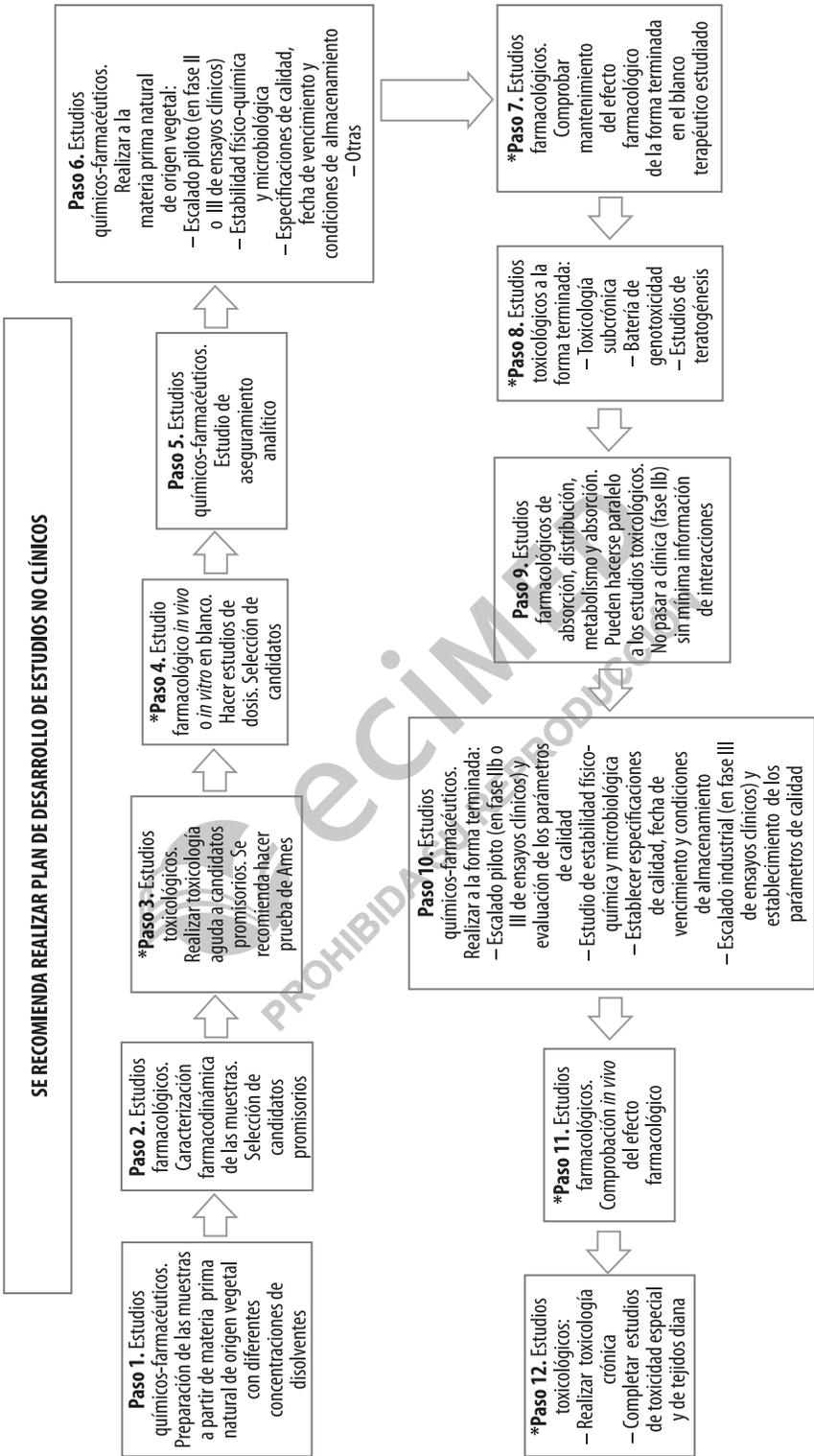


Fig. 4. Etapa 3. Estudios farmacológicos, toxicológicos y químicos-farmacéuticos.

necesarios expresa que no es imprescindible concluir todos los estudios de la etapa 2 (Fig. 3), para continuar el proceso de investigación, ya que no es necesario culminar las investigaciones agrotécnicas y de estabilidad de la masa vegetal para avanzar en el proyecto de investigación. En esta etapa, las preguntas qué hacer y hasta dónde avanzar, deben ser respondidas sobre la base de una decisión interactiva, técnica y estratégica del grupo multidisciplinario de investigación en la que influye el tipo de planta que se esté estudiando, las características y condiciones de trabajo del grupo, fundamentalmente.

Según el esquema general (ver Fig. 1), la etapa 3 (Fig. 4) es la más compleja por su alcance y carácter interdisciplinario, pues es donde se realizan los fundamentales procesos de investigación preclínica para obtener las bases farmacológicas, toxicológicas y químico-farmacéuticas del candidato a fitomedicamento, basado en el criterio de alcanzar al final un producto con la eficacia, seguridad, calidad y conveniencia deseadas.

Si bien la farmacología y la toxicología tienen sus propios objetivos y particularidades experimentales, estas se conciben interconectadas entre sí y con las demás investigaciones de la etapa 3 (Fig. 4), es por eso que en la práctica se propone esta como una sola etapa integradora.

Teniendo en cuenta la complejidad de esta etapa, esta guía recomienda que antes de empezar a desarrollar alguna investigación se organice un plan de desarrollo de estudios no clínicos que trate de prever todos los posibles estudios farmacológicos, toxicológicos y químicos-farmacéuticos que se realizarán en este proyecto y que deben ser consistentes con las exigencias reguladoras del país donde se pretende registrar el nuevo fitomedicamento. Aunque este plan resulta un poco complicado y muy predictivo, su confección es un arma fundamental para lograr los objetivos propuestos que evita dejar el desarrollo del proceso a la espontaneidad. Esta guía metodológica sirve para lograr ese fin.

Independientemente de lo ya planteado sobre la interrelación de los estudios farmacológicos, toxicológicos y químicos-farmacéuticos, en la descripción de esta etapa se abordan independientes, para lograr una mejor comprensión de qué hacer en cada uno de estos estudios; ya que el cuándo hacerlo queda definido en el algoritmo de trabajo (anexo 2) que acompaña y resume esta guía; y el cómo hacerlo, en los anexos correspondientes. A continuación se abordan las particularidades de cada uno de los pasos por cada especialidad.

Estudios químicos-farmacéuticos (incluye la formulación)

Estos estudios tienen la finalidad de asegurar la consistencia terapéutica del fitomedicamento en investigación para garantizar la reproducibilidad y la confiabilidad de los resultados de las investigaciones no clínicas y clínicas, realizadas a productos procedentes de plantas medicinales, lo que constituye el reto fundamental a enfrentar por el equipo de investigación que desarrolla los estudios químicos-farmacéuticos y de formulación.

La garantía de la consistencia terapéutica tiene que ser lote a lote y debe trabajarse según corresponda desde los estudios no clínicos, fundamentalmente con el producto terminado hasta la realización de los estudios clínicos. Este nuevo enfoque cambia lo exigido hasta el presente, que por regla general se debe garantizar un lote para la realización de un ensayo clínico, y para esta guía se plantea realizar la evaluación clínica con al menos dos lotes en grupos diferentes, comparado contra el producto de referencia, declarado y justificado, para un estudio pivotal de registro.

No poder mantener la consistencia terapéutica lote a lote y no garantizar la reproducibilidad de los resultados de ensayos clínicos, es la causa fundamental de descrédito a los que se ha enfrentado este tipo de medicamento en la comunidad médica nacional e internacional. La bibliografía está llena de estos ejemplos negativos, así lo expresan las revisiones sistemáticas de Linde, Berner, Egger y Mulrow (2005); Reinhart, Talati, White y Coleman (2009); Karsch-Völk, Barrett, Kiefer, Bauer, Ardjomand-Woelkart, Linde (2014) y Nicolai, Kruidenier, Bendermacher, Prins, Stokmans, Broos y Teijink (2013). Por esto, un objetivo importante de los estudios químicos-farmacéuticos y de formulación en esta etapa, debe ser definir los criterios de calidad del producto terminado y se sugiere que no solo sea a través de marcadores analíticos, como hasta ahora, sino de marcadores activos que implica, de ser necesario, incorporar evaluaciones de efecto farmacológico *in vivo*, y se realizan en dependencia de cómo se comporte el rango de las concentraciones del o de los marcadores activos en el proceso de estandarización. Debe valorarse su realización para todo el proceso de investigación, no clínica y clínica, por lo que este equipo debe mantener una interrelación estrecha entre los demás componentes del equipo multidisciplinario general, dígase, equipo de farmacología preclínica, equipo de toxicología y equipo de ensayos clínicos.

Además, estratégicamente, este grupo debe trabajar desde el inicio cumpliendo todos los requisitos de estudios que solicita la agencia reguladora para el futuro registro del fitomedicamento como, por ejemplo, las exigencias de la estabilidad del fitomedicamento (tiempos mínimos necesario y tipo de estabilidad) solicitados para la realización de los diferentes ensayos clínicos y, además, debe estudiar la factibilidad de elaborar un placebo como grupo control de estudios fase II o exploratorios, si procede este tipo de diseño.

En la figura 5 se precisan los pasos donde se realizan los estudios químicos-farmacéuticos.

Esta guía recomienda comenzar la etapa 3, paso 1 (Fig. 5), con la obtención de la materia prima natural de origen vegetal que será empleada en la forma terminada. Para esto es necesaria la preparación de muestras seleccionadas con diferentes concentraciones en lo relacionado a los disolventes para el desarrollo de los primeros estudios farmacológicos. Se sugiere que en esta etapa se realice un estudio para determinar el solvente más adecuado o en su lugar un vehículo, que sean compatibles ambos con los ensayos farmacológicos que se realizarán posteriormente.

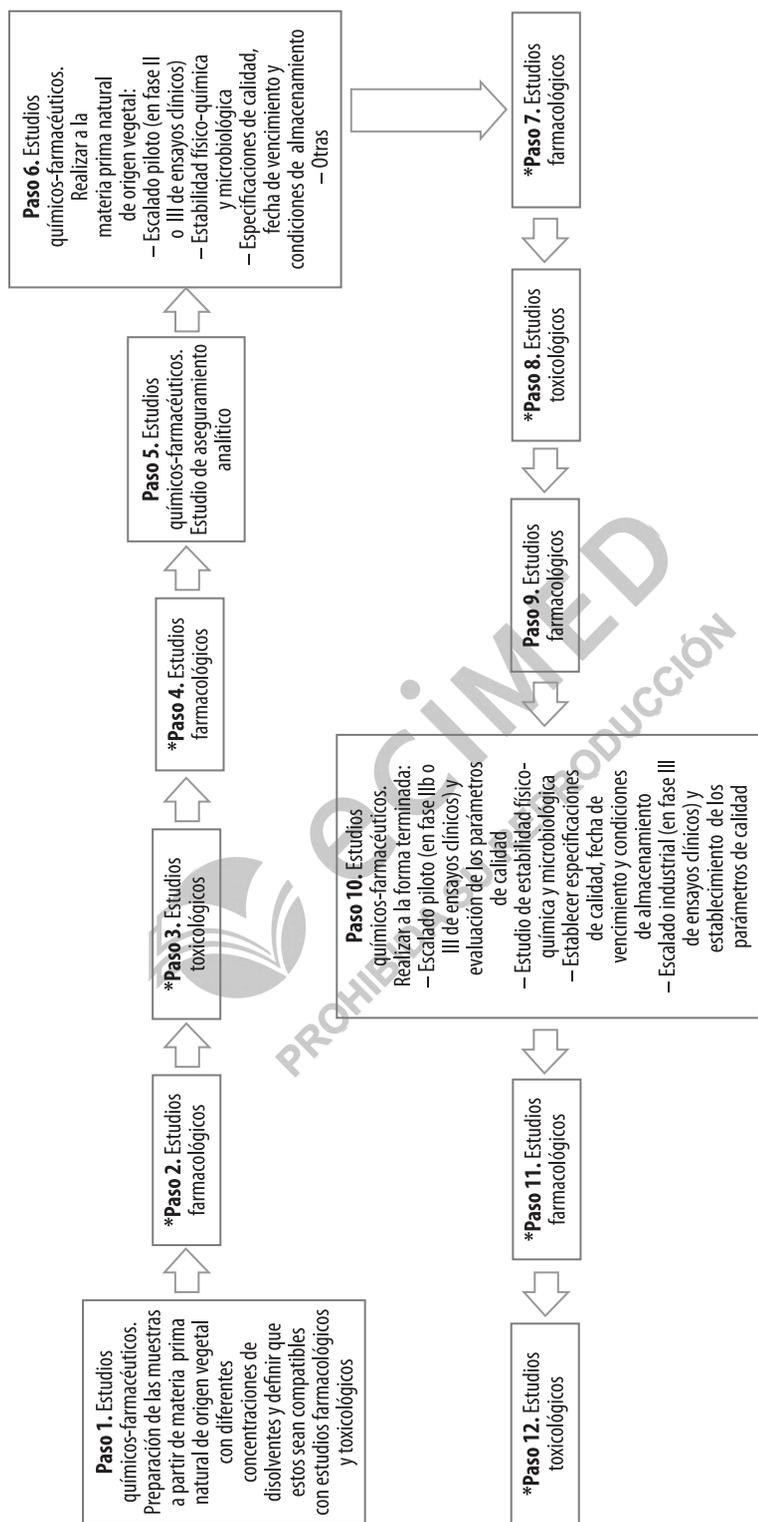


Fig. 5. Algoritmo solo para los estudios químicos-farmacéuticos y formulación.

Una vez cumplido los estudios farmacológicos y toxicológicos, paso 2 al paso 4 (Fig. 5), se realizan los estudios de aseguramiento analítico, como es la estandarización y optimización del producto terminado para obtención de la materia prima natural de origen vegetal y el desarrollo y validación de las técnicas analíticas para los estudios de estabilidad y establecer los criterios de calidad de esta, paso 5 (Fig. 5) de esta etapa.

Determinado el candidato líder, se realizan un grupo de procesos químicos-farmacéuticos, a la materia prima natural de origen vegetal, paso 6 (Fig. 5):

- Escalado piloto (en fase de ensayo clínico II o III), para evaluar los parámetros de calidad.
- Estudio de estabilidad físico-química y microbiológica.
- Establecer las especificaciones de calidad y la fecha de vencimiento y condiciones de almacenamiento.
- Escalado industrial (en fase de ensayo clínico III previo a la solicitud de registro) y evaluación de parámetros de calidad.
- Diseño y desarrollo de la forma farmacéutica terminada.

Concluidos los estudios anteriores, y cumplido con el paso 7, estudios farmacológicos, paso 8, estudios toxicológicos, y paso 9, estudios farmacológicos, de esta etapa 3 (Fig. 5), se procede al desarrollo de un grupo de estudios a la forma terminada (paso 10):

- Escalado piloto (en fase de ensayo clínico II o III) y evaluación de los parámetros de calidad.
- Estudio de estabilidad físico-química y microbiológica.
- Establecer especificaciones de calidad, fecha de vencimientos y condiciones de almacenamiento.
- Escalado industrial (en fase de ensayo clínico III previo a la solicitud de registro) y establecimiento de los parámetros de calidad.

Los métodos utilizados en los estudios químicos-farmacéuticos se explican con más detalles en el anexo 4.

Estudios farmacológicos

Constituye una premisa para el estudio farmacológico, conocer los criterios y tendencias actuales acerca de la terapéutica y de la fisiopatología de la enfermedad a la que va dirigido el fitomedicamento y los conocimientos etnobotánicos, fitoquímicos y farmacológicos disponibles sobre la especie vegetal seleccionada, lo que permite definir el alcance terapéutico esperado y la novedad del producto a desarrollar, así como el estudio farmacológico a realizar. Todo esto debe quedar ampliamente evidenciado en la profunda y exhaustiva revisión bibliográfica, que se desarrolla en la etapa 1 y con las preguntas respondidas en el paso 4 de la etapa 1 (Fig. 2).

Los protocolos que se emplean en los estudios de farmacología deben estar sustentados en modelos experimentales de la enfermedad objeto de estudio, reconocidos por la literatura científica; los que permiten evaluar la dosis efec-

tiva, la potencia de la dosis, el índice terapéutico, el mecanismo de acción, siempre que sea posible, todo lo que aporta información confiable sobre la eficacia y seguridad del candidato (anexo 5). La farmacología de la seguridad resulta un aspecto también muy importante a considerar en estos estudios.

En la figura 6 se destacan los pasos donde deben realizarse los estudios farmacológicos.

Antes de comenzar los pasos de estos estudios, se debe tener presente, si fue realizado el estudio farmacológico de comprobación del efecto referido por la etnomedicina, paso 5, etapa 1 (Fig. 2), en la que se recomienda utilizar la forma farmacéutica y la vía de administración, según refiere el uso tradicional.

Una vez cumplido este paso se deben realizar los estudios de farmacodinamia para comprobar el efecto farmacológico ya testado de la forma tradicional, pero con las muestras seleccionadas con diferentes concentraciones en el disolvente escogido por los estudios químicos-farmacéuticos, lo que permite seleccionar los candidatos promisorios de la etapa 3, paso 2 (Fig. 6).

Después de seleccionados los candidatos promisorios con los mejores resultados de los estudios toxicológicos correspondientes a la etapa 3, paso 3 (Fig. 6), se realiza una evaluación farmacológica *in vivo* o *in vitro* o ambas, según corresponda, en los blancos (relevante y discriminante) seleccionados en la etapa 1, paso 2. Según los resultados se escogen los candidatos más promisorios para el blanco o blancos estudiados del paso 4 de esta etapa 3 (Fig. 6).

A continuación de estos resultados o de manera simultánea a la realización del estudio del paso anterior, si fue así como el grupo multidisciplinario lo consideró en el plan de los estudios no clínicos desarrollados al inicio de la etapa 3, se debe hacer un estudio de dosis/respuesta si es *in vivo* o concentración/respuesta si es *in vitro*, para los candidatos más promisorios obtenidos.

Al candidato o a los candidatos que sean seleccionados según los resultados de los estudios de dosis, anteriormente realizados, se le desarrollan un grupo de estudios químicos-farmacéuticos en los pasos 5 y 6 (Fig. 6), que se explicaron en el acápite 3.2.3.1. "Estudios químicos-farmacéuticos".

Una vez concluidos estos estudios, se realizan estudios farmacológicos preferentemente *in vivo*, sobre el blanco terapéutico identificado y evaluado en el paso 4 (Fig. 6), de manera que se compruebe el mantenimiento del efecto farmacológico a la forma terminada y pueda identificarse el o los mecanismos de acción del candidato o los candidatos. Estos estudios farmacológicos deben realizarse preferentemente *in vivo*. Debe compararse, si es posible, contra la mejor referencia terapéutica existente o fármaco de referencia planificado y justificado en el plan de desarrollo preclínico. Este estudio corresponde al paso 7 (Fig. 6) de esta etapa.

No debe pasar por alto que es necesario realizar los estudios farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y absorción a la forma terminada en el paso 9 (Fig. 6), si fuera posible, teniendo en cuenta las características del fitomedicamento en investigación. Pueden hacerse paralelo a

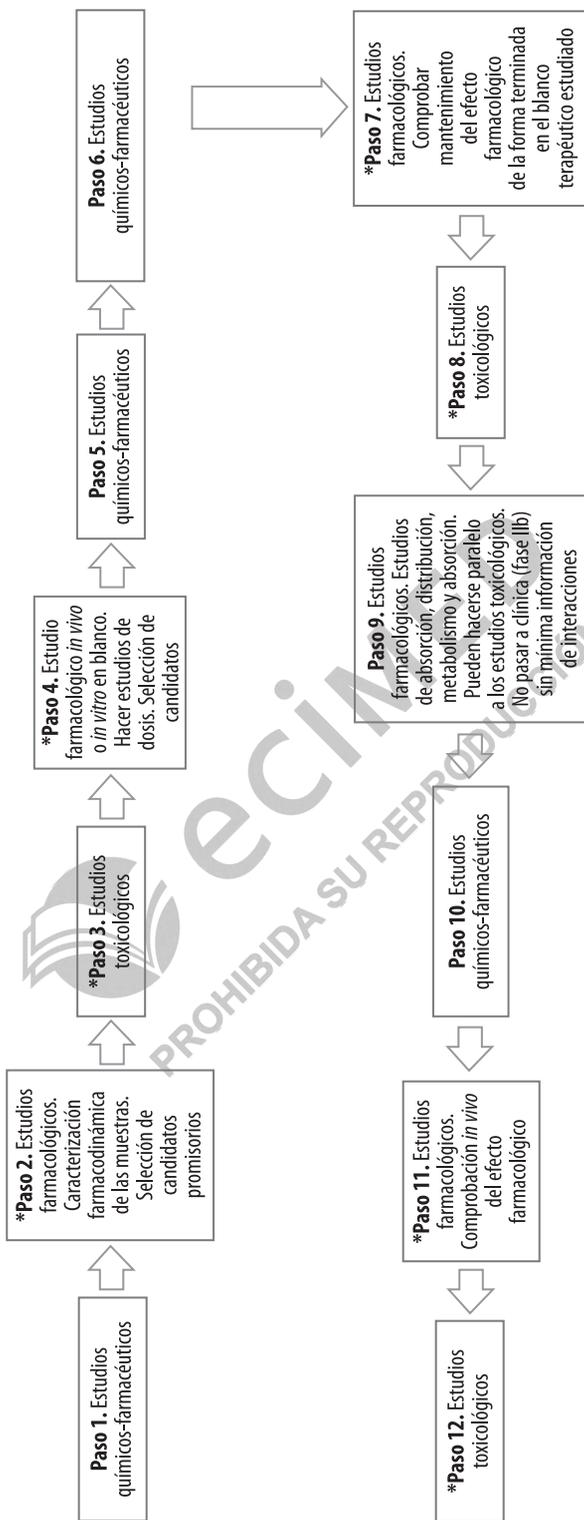


Fig. 6. Algoritmo solo para los estudios farmacológicos.

los estudios toxicológicos: subcrónica y genotoxicidad, paso 8 (Fig. 6), esta información no solo es importante para la introducción del producto en la fase de investigación clínica, sino además para el diseño e interpretación de los resultados de algunos estudios toxicológicos y farmacológicos.

La distribución en tejidos es esencial para aportar información acerca de la distribución y acumulación de los componentes del producto y sus metabolitos, especialmente en lo concerniente al conocimiento de los sitios de acción, por lo que aunque no constituyen requisitos imprescindibles a presentar como parte de la batería de pruebas no clínicas, pueden ser exigidos en dependencia del producto.

La información que se brinda en los estudios del metabolismo y eliminación, diseñados empleando tanto ensayos *in vitro* e *in vivo*, permite aportar una valiosa búsqueda acerca de las rutas metabólicas involucradas en la biotransformación del producto, los metabolitos activos o tóxicos formados, las posibles enzimas polimórficas involucradas, entre otros aspectos.

Finalmente, se recomienda realizar al producto final desarrollado por los estudios químicos-farmacéuticos, paso 11 (Fig. 6), la comprobación del efecto farmacológico en los modelos utilizados. Este estudio debe hacerse preferentemente *in vivo*.

Siempre que sea posible, es recomendable la realización de estudios de farmacología de la seguridad para los sistemas cardiovascular, nervioso y respiratorio, así como para los sistemas que involucran a los blancos farmacológicos y que pueden ser afectados por el producto candidato.

La evaluación de posibles interacciones de tipo farmacodinámicas y farmacocinéticas con fármacos convencionales, fundamentalmente en indicaciones de enfermedades crónicas no transmisibles, es también recomendable por la relevancia que puede tener esta información para la etapa de evaluación clínica del producto. No debe llegarse a la etapa clínica (fase IIb), sin al menos una mínima información del potencial de interacciones.

Como colofón el informe farmacológico no clínico debe contener las evidencias científicas experimentales que satisfagan las inquietudes acerca de la farmacodinamia (actividad farmacológica y el mecanismo de acción, si es posible), así como la farmacocinética (siempre que sea factible).

Estudios toxicológicos

Los estudios toxicológicos resultan investigaciones imprescindibles para demostrar la seguridad aceptable a corto, mediano y largo plazo del fitomedicamento en investigación, a través de la evaluación de su potencial tóxico en modelos experimentales, tanto *in vitro* como *in vivo*, según las regulaciones establecidas y bajo el cumplimiento del principio de las 3Rs. El tipo de estudio a realizar depende de sus indicaciones de uso clínico.

Resulta imprescindible establecer un nexo estrecho de trabajo con los estudios propiamente farmacológicos y los toxicológicos, estos últimos mucho más regidos por protocolos según regulaciones nacionales e internacionales (anexo 6).

En esta guía se propone comenzar con los estudios toxicológicos agudos, desde la etapa 2, paso 5 (Fig. 6), después de haber comprobado el efecto farmacológico proveniente de la etnomedicina. Aun cuando se cuente con las evidencias bibliográficas, se recomienda realizar el estudio de toxicología aguda, bajo las condiciones de obtención que se proponen para el nuevo candidato a fitomedicamento que se evalúa, a continuación se desarrollan el resto de los estudios toxicológicos correspondientes a la etapa 3, paso 3 (Fig. 6), como por ejemplo, la prueba de Ames, que posibilita conocer el potencial mutagénico del candidato o los candidatos promisorios.

En la figura 7 se presentan los pasos de la etapa 3 donde se desarrollan los estudios toxicológicos.

Según establece las normas reguladoras del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos acerca de los estudios de toxicidad aguda, se deben presentar estudios en los que se evalúe el efecto producido por la administración de una o varias dosis, en un periodo de hasta 24 h y observado hasta 14 días. En este caso se resalta que no es necesario presentar la DL50. Las evidencias pueden ser aportadas a partir de los resultados procedentes de estudios alternativos reconocidos según las normas nacionales e internacionales en vigor.

Se recomienda realizar estudios de citotoxicidad como parte de los estudios toxicológicos preclínicos. Estos estudios permiten obtener una información primaria acerca de la toxicidad *in vitro* del producto natural que se evalúa. Son útiles para detectar alteraciones acerca de las funciones celulares básicas debido a la exposición a un compuesto prueba que conlleve un daño celular y contribuyen a que se cumpla el principio de las 3Rs dentro de la evaluación no clínica. Para estos ensayos se pueden emplear como modelos experimentales, microorganismos, células y órganos aislados, cultivos primarios y líneas celulares.

Resulta importante destacar que si como parte del estudio farmacológico se emplean ensayos *in vitro*, entonces debe hacerse un estudio de citotoxicidad en el modelo *in vitro* donde se realizaron los estudios farmacológicos previo al inicio de estos, con el objetivo de aportar información previa acerca de la concentración inhibitoria media del producto bajo esas condiciones de experimentación.

Una vez obtenidos resultados positivos de comprobación del efecto farmacológico a la forma terminada, se realizan a esta los estudios de toxicología subcrónica, batería de genotoxicidad y estudios de teratogénesis de la etapa 3, paso 8 (Fig. 6), siempre que proceda.

Finalmente, después de haberse comprobado que se ha mantenido el efecto farmacológico en el producto final desarrollado por los estudios químicos-farmacéuticos, se debe de completar los estudios de toxicología, si así se exige por las regulaciones donde se pretende registrar el producto, estos son: toxicología crónica, completar estudios de toxicidad especial y de toxicidad sobre órganos y tejidos dianas identificados.

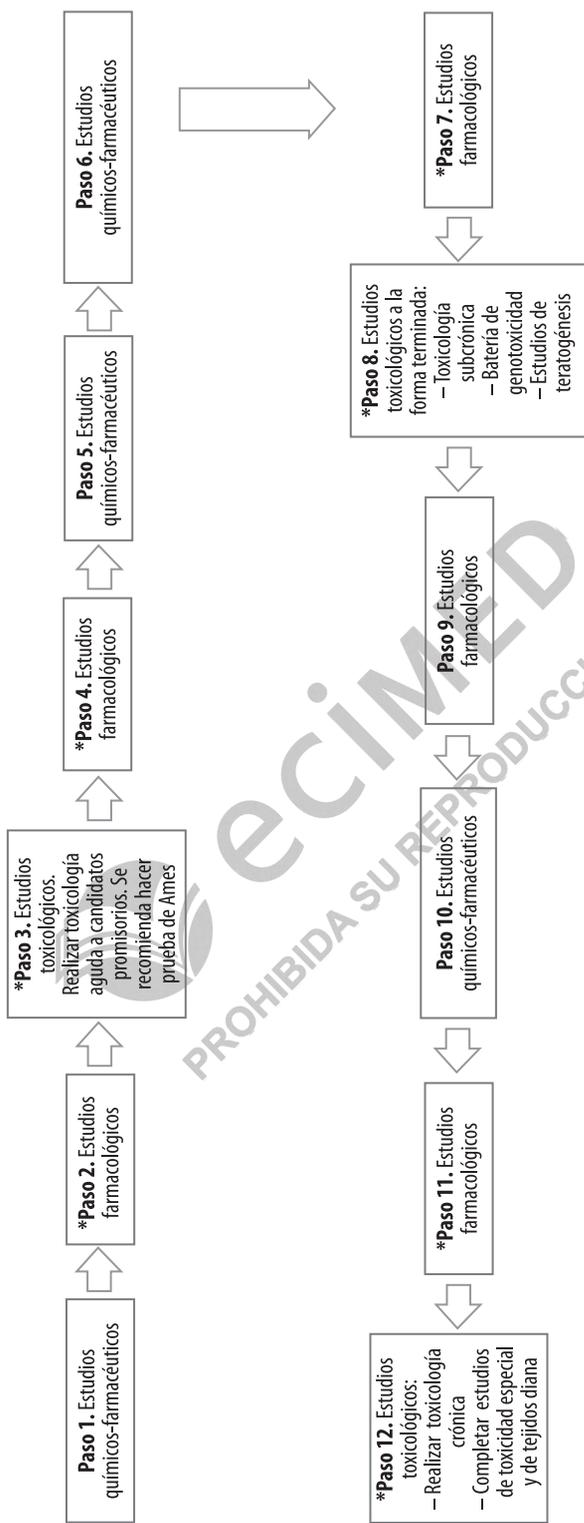


Fig. 7. Algoritmo solo para los estudios toxicológicos.

Se recomienda presentar la información derivada del estudio de toxicidad de 90 días de administración y de toxicidad crónica, en el caso de productos que se propongan de uso prolongado en humanos y los incluidos en categorías de riesgos especiales con un periodo de duración de seis meses o más. Entre las vías de administración se incluyen las propuestas para utilizar en humanos, y se realizan en especies roedoras, excepto cuando se haya demostrado previamente que estas especies metabolizan de manera diferente al humano con ese producto. Se recomienda, además, que se puede presentar información de otra vía alternativa que garantice una mayor exposición sistémica. Debe quedar demostrado que las dosis empleadas en el estudio son suficientemente altas en relación con la dosis que presenta actividad farmacológica, de manera que se garantice un adecuado margen de seguridad para el producto en estudio.

Se sugiere para el diseño de los estudios de dosis repetidas, contar con la información acerca de la absorción, distribución, metabolismo y excreción del producto natural, ya que esta es importante para conducir el diseño de los estudios toxicológicos y llevar a cabo en general una adecuada interpretación de los resultados provenientes de los estudios farmacológicos y toxicológicos.

Es recomendable, además, trabajar de conjunto con el especialista en tecnología farmacéutica que se encarga de hacer el proceso de preformulaciones hasta obtener la formulación final que es la que se lleva a los ensayos clínicos. De ahí que los estudios farmacológicos y toxicológicos se realicen con los candidatos promisorios contentivos de los metabolitos secundarios, o el ingrediente farmacéutico activo presentes en el fitomedicamento, lo que permite garantizar la trazabilidad en las evaluaciones preclínicas.

Finalmente, el diseño experimental, así como el tratamiento estadístico de los resultados según los protocolos que se desarrollen, es un aspecto importante al analizar las evidencias de los resultados obtenidos y debe quedar bien documentado durante todo el proceso, fundamentalmente para los estudios farmacológicos y toxicológicos.

3.2.3.2. Etapa 4. Consolidación de los resultados/información de la evaluación no clínica, para para elaboración del plan de desarrollo clínico del fitomedicamento en investigación

En este paso se seleccionan los resultados fundamentales obtenidos en los estudios del desarrollo no clínico del fitomedicamento en investigación, que deben corresponderse con los propósitos de registro y de las exigencias reguladoras de la agencia o país donde se pretenda registrar el fitomedicamento o con los requerimientos para la autorización del ensayo clínico, si así corresponde.

Se debe garantizar la mayor cantidad de evidencias posibles de los resultados a presentar que justifiquen ante la autoridad reguladora, el plan de desarrollo clínico y la solicitud de autorización del inicio de la fase clínica del proyecto de investigación en desarrollo, que comienza con el estudio clínico de la administración de la primera dosis en humanos y la evaluación de su seguridad.

3.2.4. Etapas para los estudios clínicos

Los estudios clínicos o ensayos clínicos que se llevan a cabo en este ciclo de investigación del proyecto, para el logro del fitomedicamento, presentan diferentes características, entre las que se encuentran, ser estudios experimentales en humanos, prospectivos, donde generalmente, se acepta o rechaza una hipótesis de trabajo, y para esto es fundamental determinar o justificar un tamaño de muestra suficiente.

Los ensayos clínicos se clasifican de diferentes maneras en dependencia del eje de clasificación. Si es por su fase de desarrollo, se clasifican convencionalmente en las fases 0, I, IIa, IIb, III y IV, aunque actualmente se acepta una clasificación más flexible y práctica, que los divide en dos grupos de estudios: los exploratorios, que abarcan desde la fase 0 hasta la fase IIb y los confirmatorios que son los de fase III. Se ha preferido por el grupo de expertos en clínica que ha trabajado en la elaboración de esta guía, utilizar la segunda, ya que permite, sin dejar de ser exigentes, aplicar esta clasificación más práctica para el caso de un fitomedicamento.

Otros elementos metodológicos a tener en cuenta para la realización de un ensayo clínico es que, según la fase del desarrollo clínico en que se encuentre el fitomedicamento en investigación, los diseños tienen que ser aleatorizados, controlados, enmascarados y con variables clínicas principales de respuesta lo más objetivas posibles. Se debe tener presente que mientras más “duras” sean las variables, mayor es el tamaño de la muestra, y por tanto, se incrementa la duración del estudio y el costo. Es por esto que en muchas ocasiones se prefiere utilizar como variables principales de respuestas las subrogadas. Utilizar una u otra depende de muchos factores que deben ser discutidos en el grupo multidisciplinario, según el propósito del estudio. Estos elementos metodológicos planteados se corresponden más con los estudios confirmatorios que para los exploratorios.

Un elemento que no puede pasar por alto en el desarrollo clínico de un fitomedicamento en investigación en la fase exploratoria, fundamentalmente en la fase IIb, es la realización de estudios controlados contra placebo. Este tipo de estudio debe realizarse *siempre que sea ético y posible hacerlo*, ya que permite definir con una mayor fuerza metodológica, el porcentaje del efecto farmacológico que se debe al azar y cual al propio fitomedicamento en investigación. Resultados de este tipo son importantes para la toma de decisiones respecto a la continuación o no del desarrollo del proyecto.

Sin embargo, existen fitomedicamentos en investigación con características organolépticas particulares que en ocasiones no permiten hacer comparaciones contra placebo, pues los participantes en el ensayo clínico pueden identificar el brazo del estudio que recibe el mismo y, por tanto, se abriría el diseño de este y afectan los resultados. En estos casos, el equipo de investigación debe estudiar la forma de hacerlo o no (ver anexo 7) y asumir el riesgo

que puede tener la no comparación contra placebo para el futuro registro y comercialización del producto.

3.2.4.1. Etapa 5. Proceso organizativo y metodológico de las actividades clínicas a desarrollar (Fig. 8)

Paso 1. Elaborar plan de desarrollo clínico del fitomedicamento en investigación

Antes de comenzar los estudios clínicos exploratorios, el equipo de investigación clínica debe hacer un trabajo de organización, donde se identifiquen todos los posibles ensayos clínicos que se deban realizar en dependencia de los resultados que se vayan obteniendo y establecer un orden de prioridad, más aún, si hay más de un objetivo terapéutico, lo que debe ser evidenciado en los estudios farmacológicos no clínicos.

En este proceso organizativo y metodológico se deben tener en cuenta las exigencias reguladoras de la autoridad o país donde se pretenda registrar el producto una vez culminado los estudios. Por esto, el equipo clínico debe mantener una estrecha relación con el equipo de química farmacéutica y tener en cuenta el cumplimiento de exigencias de calidad como, por ejemplo, lo referido a la estandarización a través de marcadores activos y la garantía de la consistencia terapéutica lote a lote, según se describe en el acápite 3.2.3.1.

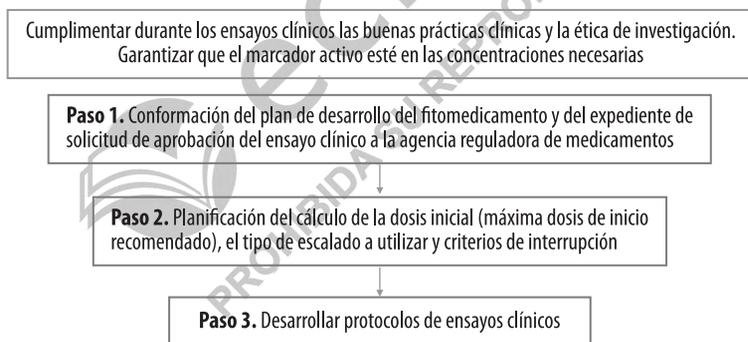


Fig. 8. Etapa 5. Proceso organizativo y metodológico de las actividades clínicas a desarrollar.

Paso 2. Calcular la dosis inicial (máxima dosis de inicio recomendada), el tipo de escalado a utilizar y criterios de interrupción

Para poder realizar los estudios exploratorios de fase I, el primer elemento que se debe determinar es la primera dosis de administración en el humano, aspecto aún controversial y debatible debido a las pocas referencias bibliográficas que abordan esta problemática. En este contexto la mayoría de los estudios clínicos publicados con estos diseños, dan pocos elementos y en ocasiones ninguno sobre los criterios utilizados para la selección de la primera dosis o dosis de partida.

En el 2005, con la publicación de la guía de la *Food and Drug Administration*, se logró contar con un algoritmo de cinco pasos que permite obtener la dosis máxima de inicio recomendada, con un mayor grado de seguridad para los voluntarios sanos participantes en este tipo de estudio (ver anexo 7).

En el 2007 se publicó la guía de la *European Medicines Agency*. Su propósito es tratar de minimizar y manejar factores de riesgo de productos químicos-farmacéuticos y biológicos, y utiliza, entre otros, los resultados de farmacocinética para determinar la primera dosis.

Teniendo en cuenta que la guía de la *European Medicines Agency* está más dirigida a productos con mayores factores de riesgos y que utiliza además datos farmacocinéticos, es que según el criterio de los expertos que elaboraron esta guía, se propone la guía de la *Food and Drug Administration*, para el cálculo de la primera dosis de administración en humanos para un fitomedicamento en investigación (ver anexo 7). Para la determinación de la primera dosis para fitomedicamento en investigación de uso oncológico se debe revisar la regulación de la *European Medicines Agency* correspondiente. Otros aspectos muy importantes a planificar en este paso son el tipo de escalado a utilizar y los criterios de interrupción, los que deben ser revisados en otros documentos.

Paso 3. Desarrollar protocolos de ensayos clínicos

Un aspecto trascendental en cualquier tipo de investigación es organizarla y planificarla a partir de un protocolo. Los ensayos clínicos, al igual que otros tipos de estudios, tienen protocolos particulares, que incluso se modifican en función de la fase de desarrollo del producto. Sin embargo, sea cual sea el diseño del estudio siempre se deben cumplir los requisitos que establecen las buenas prácticas clínicas.

Para lograr una mejor armonización en la elaboración de protocolos de ensayo clínico con un fitomedicamento en investigación, se propone el formato que aparece en el anexo 8, el que se ha concebido a partir de diferentes tipos de protocolos, como el utilizado por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, *Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas*, el referido por el *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) para publicaciones de ensayos clínicos de plantas, el de la *Guía metodológica para la investigación en plantas medicinales* de la Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica del Ministerio de Salud Pública de 1997 y el descrito por la guía de la Organización Mundial de la Salud de 1993, así como otros.

Sean unas u otras, resulta imprescindible que el formato del protocolo que el grupo decida utilizar, debe poseer un apartado donde quede bien definido todo lo relacionado con la planta, desde su identificación y partes usadas, hasta las características del fitomedicamento en investigación a utilizar, según queda definido en el *Consolidated Standards of Reporting Trials*.

3.2.4.2. Etapa 6. Ensayos clínicos exploratorios (fases I y II) y ensayos confirmatorios (fase III), según características del fitomedicamento en investigación

El proceso de investigación correspondiente al desarrollo de las investigaciones en humanos, ensayos clínicos, debe comenzar con la realización de los estudio de seguridad/tolerancia para el fitomedicamento en investigación (Fig. 9), y esto solo es posible después de haber identificado la dosis de primera administración en humanos, el tipo de escalado y los criterios de interrupción de este, lo que quedó definido en la etapa 5, paso 2.

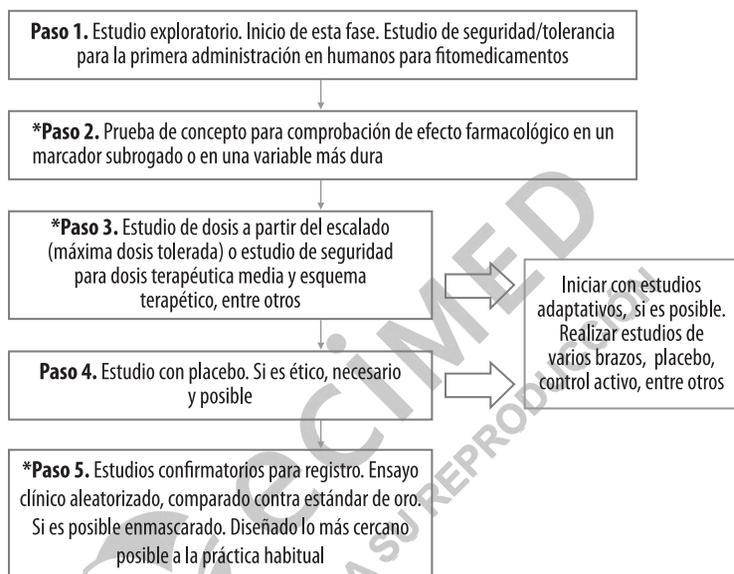


Fig. 9. Etapa 6. Estudios clínicos exploratorios y confirmatorios.

En este primer estudio en humanos, paso 1 de esta etapa, se debe identificar la máxima dosis tolerada. Es una investigación para evaluar seguridad a productos de síntesis y biológicos. Generalmente se realiza de manera independiente. En el caso de un fitomedicamento en investigación, si los resultados toxicológicos lo permiten, se puede hacer un diseño que además de evaluar seguridad, se pueda ir definiendo si se mantiene o no el efecto farmacológico demostrado en la preclínica. Es la aplicación de un diseño adaptativo fase I-IIa (anexo 7), donde se evalúe la máxima dosis tolerada y a su vez, se pueda valorar al mismo tiempo la permanencia del efecto farmacológico identificado en la preclínica, es decir, unir en una sola investigación los pasos 1 y 2 de esta etapa 6.

Esta decisión tiene que tener las suficientes evidencias científicas que la justifique, lo que debe quedar claramente expresado en el protocolo que se presente a la autoridad reguladora con la solicitud de autorización de inicio del ensayo clínico. Este tipo de análisis es el que se sugiere que se realice para

la elaboración del plan de desarrollo clínico del fitomedicamento en investigación, etapa 5, paso 1 (Fig. 8).

De considerarse que el fitomedicamento en investigación tiene un grado de riesgo elevado según la preclínica, se procede a realizar de manera independiente ambos estudios, el de fase I y el de fase IIa o prueba de concepto, este último correspondiente al paso 2 de la etapa 6 (Fig. 9).

En el paso 3 de esta etapa se realiza un ensayo para la evaluación de la dosis a partir del escalado ya realizado, lo que permite determinar la dosis terapéutica media y esquema terapéutico. Concluida la determinación de estos, si las características del fitomedicamento en investigación lo permiten y es éticamente aceptable, se debe de realizar un estudio comparado con placebo (anexo 7), para definir la magnitud real del efecto del fitomedicamento en investigación (paso 4). El grupo de investigación puede valorar y justificar la realización de un diseño adaptativo, donde se unan en una sola investigación, la evaluación de la dosis y la comparación contra placebo, e incluso, un control positivo contra un medicamento de referencia. Se debe justificar el medicamento que se emplee como control lo que está de acuerdo con el propósito y alcance del estudio clínico y su relación con el futuro uso del fitomedicamento en la práctica médica. Esta estrategia de diseño de ensayos clínicos, permite que se continúe ganando tiempo para la presentación del expediente de registro. No debe olvidarse que, independientemente de los diseños que se utilicen, siempre debe ser evaluada la seguridad del producto.

Otro elemento a tener en cuenta en los ensayos exploratorios de fase II, es desarrollar cuando corresponda, investigaciones de dosis respuesta de varios lotes. Estas son de extrema utilidad para reforzar la validez y confiabilidad de los resultados obtenidos y fortalece el diseño para análisis de múltiples lotes que se proponga para la fase III. Con estos estudios el promotor puede contar con las evidencias que demuestren hasta dónde la variabilidad que puede existir en los constituyentes activos del fitomedicamento influye o no en el efecto farmacológico de este, y por ende tendrá definido los rangos aceptables de esa variabilidad. Esta información resulta importante para definir finalmente el tipo de ensayo de fase III o confirmatorio, para el registro.

En esta fase II se debe comprobar el mecanismo de acción que se haya propuesto en la preclínica. Sin embargo, si esto no fuera posible pues no se ha podido definir este, debe justificarse una propuesta de posible mecanismo de acción a partir de los estudios de comprobación del efecto farmacológico que se hayan realizado.

Debe tenerse presente, además, que en esta fase, si es posible y en dependencia de las características del fitomedicamento en investigación, se deben realizar los estudios de farmacocinética que permitan caracterizar el producto. Igualmente se recomienda analizar la posibilidad de evaluar la interacción tanto alimenticia como medicamentosa. En este último caso, la investigación se diseña en dependencia del uso para el que está destinado el fitomedicamento,

si es terapéutico o de adyuvancia, si es para una enfermedad aguda o crónica, si es en pacientes que tienen indicados varios medicamentos o no, entre otros. Contar con estos resultados no debe limitar el registro del fitomedicamento en investigación, pues pueden obtenerse en la etapa de poscomercialización y mejorar la información para la renovación del registro del fitomedicamento.

Finalmente, concluidos la fase exploratoria con resultados positivos, se desarrolla el paso 5, la realización de los estudios confirmatorios, fase III, u otros solicitados en esta fase por la agencia reguladora. Los ensayos en esta fase III tienen que ser controlados contra un medicamento de referencia, declarado y justificado. Son llamados también pivotaes, pues sirven para presentar el expediente de registro, deben ser, además, aleatorizados y, siempre que sea posible, enmascarados y se prefiere que la variable principal de eficacia sea objetiva.

En la actualidad existen controversias y desafíos metodológicos acerca de si es adecuado aplicar a un producto medicinal derivado de plantas algunos de los atributos metodológicos que distinguen al propio ensayo clínico de otros diseños de investigación, como son la aleatorización y el enmascaramiento, así como la aplicación de criterios de inclusión y exclusión a partir de un diagnóstico alopático. Hay autores como Parveen y colaboradores que expresan sus criterios al respecto.

El grupo de expertos que elaboró este documento considera que según el propósito de la guía, los elementos metodológicos que distinguen a los ensayos clínicos sí son aplicables a este tipo de producto de investigación. Por la importancia del tema se brinda una explicación en el anexo 7.

Por otra parte, aunque el mantenimiento y la evidencia de la consistencia terapéutica del fitomedicamento ya fue un tema tratado, se considera que, por su importancia, influencia en los diseños de los ensayos clínicos y su novedad, se aborde en este acápite de los estudios confirmatorios para el registro.

Con el objetivo de demostrar y garantizar la consistencia terapéutica, esta guía se acoge a lo expresado por *Food and Drug Administration*, que propone para los ensayos confirmatorios de registro un diseño controlado, donde se comparen entre sí al menos dos lotes del fitomedicamento en investigación en evaluación contra el medicamento de referencia seleccionado, o sea, un diseño en fase III de al menos tres brazos, uno con el control, medicamento de referencia, y dos lotes del fitomedicamento en investigación, todos comparados entre sí.

El promotor debe garantizar que durante todo el estudio se utilicen los fitomedicamentos en investigación de los mismos lotes definidos para el ensayo y que conforman los diferentes brazos de comparación. Esto permite realizar el análisis del efecto de lotes sobre la variable principal de respuesta, lo que ayuda al promotor a conocer hasta qué punto las variaciones de los componentes del fitomedicamento en investigación tienen relevancia clínica o no, en que rango se producen estas, y qué magnitud de variación debe ser

aceptada para que se mantenga la consistencia terapéutica y así garantizar la eficacia y la seguridad del fitomedicamento en investigación.

3.2.4.3. Etapa 7. Preparación y presentación del expediente para solicitud de registro del fitomedicamento en investigación a la agencia reguladora de medicamentos

Es la etapa donde se deben seleccionar todos los resultados de los estudios clínicos, no clínicos y de calidad, así como los relacionados con los botánicos y agronómicos, que cumplan con las exigencias de la agencia reguladora de medicamentos correspondiente y se conforma el expediente para solicitar el registro del fitomedicamento en investigación (paso 1). Concluido este paso e intercambiado con la agencia reguladora de medicamentos todo lo necesario, se prepara el expediente y se presenta (paso 2). Durante el periodo de revisión del expediente, la agencia reguladora de medicamentos puede solicitar información que el promotor debe responder (paso 3). Además, se debe solicitar la inspección de buenas prácticas de fabricación, si fuera necesario (paso 4), inspección que puede realizarse simultaneo al paso 1. De cumplirse todos estos pasos y las exigencias de la agencia reguladora de medicamentos, se recibe la aprobación del registro (Fig. 10).

En el caso de los productos tipo 2, definido en el acápite 1.3. "Alcance de esta guía", se les aplicará lo plateado en este documento, pero ajustado a las características propias de ese tipo de producto, pues son fitomedicamentos que ya fueron registrados.

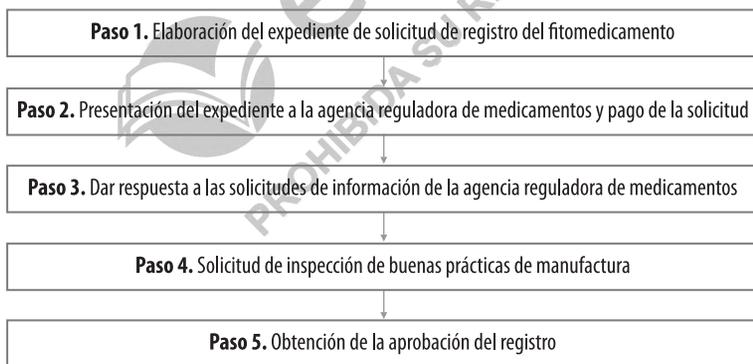


Fig. 10. Etapa 7. Preparación y presentación del expediente de registro.

3.2.5. Actividades posregistro

3.2.5.1. Etapa 8. Desarrollo de los estudios de farmacovigilancia y farmacoeconomía

La farmacovigilancia incluye los estudios fase IV (que pueden ser ensayos fase IV, observacionales, como los seguimientos de cohortes, los de utilización

de medicamentos, de farmacovigilancia activa y evaluación económica). Los cuales tienen como fin la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con estos (Fig. 11).

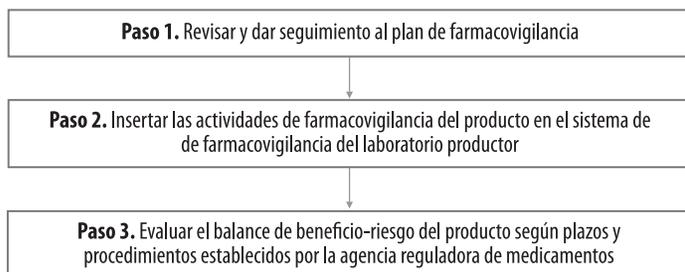


Fig. 11. Etapa 8. Estudios de farmacovigilancia y farmacoeconomía.

El promotor al obtener un registro está en la obligación de cumplimentar todo lo exigido en las regulaciones sobre farmacovigilancia emitidas por la agencia reguladora de medicamentos donde se registró. En Cuba, el promotor debe incluir el plan de farmacovigilancia en el expediente de solicitud del registro del fitomedicamento en investigación.

Por esto, el primer paso de esta última etapa, debe ser revisar y dar seguimiento al plan de farmacovigilancia presentado en el registro e insertar las actividades del producto en el sistema de farmacovigilancia del laboratorio productor, lo que está establecido en la "Regulación M 81-15. Buenas prácticas de farmacovigilancia para la industria" del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

Además, otro de los pasos a cumplimentar es el de evaluar el balance beneficio-riesgo del producto de acuerdo con los plazos y procedimientos establecidos legalmente en las regulaciones del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Debe valorarse, además, la necesidad de realizar la evaluación económica del producto. En el anexo 9 se especifican los elementos a desarrollar en la farmacovigilancia.

4. UTILIDAD DE ESTA GUÍA

Esta guía tienen el propósito de ser útil a investigadores, profesores universitarios, científicos en general involucrados en actividades investigativas de proyectos investigación-desarrollo, tanto de centros de alto desarrollo en investigación o investigación-producción, como a grupos de investigación en alguna facultad de las universidades del país interesados en este tipo de estudios. Por lo que pretende ser un instrumento orientador, que les permita saber qué hacer (cuerpo de la guía), cómo hacerlo (anexos de la guía) y cuándo hacerlo (algoritmo de trabajo de la guía).

Si este documento contribuye en algo a disminuir la presencia tanto en el mercado nacional como internacional de productos derivados de plantas sin la calidad necesaria para garantizar la consistencia terapéutica, el grupo de expertos que trabajó en torno a su desarrollo, se sentirá complacido y el esfuerzo desplegado, plenamente justificado.



ecivm
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

5. ACTIVIDADES DE SUPERACIÓN PROFESIONAL

Guías de este tipo, que aborden un tema tan actual que aún no es comprendido a toda cabalidad por todos los involucrados y que además es cambiante en sus contenidos, deben ser difundidas y aprehendidas por todos los interesados, pues resulta de importancia vital para el desarrollo de los productos naturales y sirve de ruta crítica a recorrer para la correcta aplicación en la salud humana. Por esto, es un propósito de este grupo, organizar diferentes formas de superación profesional y académica: conferencias, seminarios, cursos, entrenamientos o diplomados, e inclusive maestría, si se llega a considerar necesaria, que permitan tanto a lo interno de Cuba, como en el área latinoamericana, hacer llegar estos conocimientos. Esta región cuenta con los recursos naturales y humanos necesarios para ser un pilar impulsor en el mundo del uso de medicamentos a base de plantas.



ecim
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

6. REPOSITORIO BIBLIOGRÁFICO DE APOYO A ESTA GUÍA

En la concepción para la elaboración de esta guía se tuvo en cuenta que los anexos faciliten el cómo hacer las investigaciones de cada una de las etapas. Partiendo de la base que hay diferentes documentos ya publicados, que son instrumentos referentes y regulatorios para la organización de las investigaciones no clínicas y clínicas, y para facilitar la búsqueda de la información y la posibilidad de profundización en este campo, se decidió crear un repositorio con toda la bibliografía que sirvió para la elaboración de esta guía. Conforman este repositorio los documentos que están reconocidos y aprobados para desarrollar los estudios propuestos por la guía, y que no tienen por qué repetirse en los anexos, y así tenerlos disponibles y localizados. Este repositorio, es solo de apoyo a esta guía, no tiene otro propósito, y está disponible en la biblioteca del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos; así como en la red interna y se accede a través de: [afrodita/biblioteca/repositorio fito-medicamentos](#).



PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

7. CONSIDERACIONES ESPECIALES DE ACUERDO CON EL DESARROLLO INTERNACIONAL DE LOS FITOMEDICAMENTOS

Por último, a la luz del desarrollo e introducción de las ómicas como novedosas tecnologías dentro del desarrollo preclínico de los nuevos candidatos, lo que incluye a los productos naturales, se recomienda, siempre que se encuentre al alcance de la investigación, su introducción dentro de la batería de pruebas a conducir. Todo esto contribuye, sin lugar a dudas, a elevar la calidad de los estudios desarrollados en toda su extensión y a disminuir el tiempo para alcanzar la información requerida. Así mismo, se debe continuar profundizando en la aplicación de nuevos conceptos sobre la definición de los fitomedicamentos, no como tales, sino como productos sanitarios, que se acogen a regulaciones relacionadas con equipos médicos y no con medicamentos de uso en humano. Todo esto permitirá a Cuba estar a tono con el desarrollo internacional en esta temática.



PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

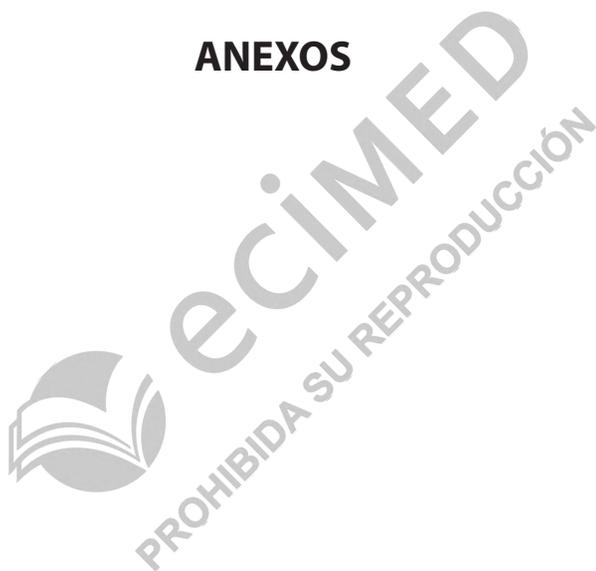
- European Medicines Agency (2007). *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*. London: EMEA/CHMP/SWP/294648/.
- European Medicines Agency (2008). *Assessment report on Hypericum perforatum L, herba*. Doc. Ref.: EMA/HMPC/101303.
- European Medicines Agency (2015). *Guideline for good clinical practice E6(R2)*. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/08/WC500191488.pdf
- European Medicines Agency (2016). *Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man*. Draft. EMA/CHMP/205/95 Rev.5 2.
- Food and Drug Administration (1994). *Dietary Supplement and Health Education Act*.
- Food and Drug Administration (2005). *Guidance for industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers*. FAD/CDER.
- Food and Drug Administration (2016). *Botanical Drug Development. Guideline for Industry*. Revision 1.
- Gagnier, J. J., Boon, H., Rochon, P., Moher, D., Barnes, J., Bombardier, C. (2006). Reporting Randomized, Controlled Trials of Herbal Interventions: An Elaborated CONSORT Statement. *Ann Intern Med*, 144, 364-367. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520478>
- García, A. J. (2013). Interacción entre fármacos y plantas medicinales. *Salud y Medicina Natural*, 1(3). Disponible en: <http://www.saludvida.sld.cu/blog/medicina-natural/2013/12/28/interaccion-entre-farmacos-y-plantas-medicinales>
- García, A. J., Alonso, L., León, P. (2016). Error de medicación y reacciones adversas evitables por el consumo de fitofármacos en Cuba. *Horizonte Sanitario*, 15(2).
- Global Industry Analysts (2015). *Herbal supplements and remedies market trends*. Disponible en: http://www.strategy.com/MarketResearch/Herbal_Supplements_and_Remedies_Market_Trends.asp
- Hernández, A. (2015). Clinical trials with natural products in Cuba. Results and projections. Lecture. 4th International Symposium on Pharmacology of Natural Products. Topes de Collantes, Cuba.
- Hernández, C. (2007). Nuevo marco regulatorio de los ensayos clínicos de primera administración en humanos. Sociedad Española de Farmacología Clínica. *ICB Digital*, 50.
- Hughes, J. P., Rees, S., Kalindjian, S. B., Philpott, K. L. (2011). Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*, 162(6), 1239-1249.
- International Conference of Harmonization (2016). *Harmonised guideline integrated addendum to ich E6 (R1): guideline for good clinical practice E6(R2)*. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4.pdf
- Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos (2012). *Registro sanitario de alimentos, cosméticos, juguetes y otros productos de interés sanitario: regulaciones e indicadores*. Disponible en: <http://instituciones.sld.cu/inhem/files/2014/11/MANUAL-diseño de experimentos-REGULACIONES-E-nuevos fármacos introducidos-OMS.pdf>
- Karsch-Völk, M., Barrett, B., Kiefer, D., Bauer, R, Ardjomand-Woelkart, K., Linde, K. (2014). Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD000530. doi: 10.1002/14651858.CD000530.pub3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24554461>
- Linde, K., Berner, M., Egger, M., Mulrow, C. (2005). St John's wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*, 186, 99-107. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15684231>

- Linde, K., Ter Riet, G., Hondras, M., Vickers, A., Saller, R., Melchart, D. (2001). Systematic reviews of complementary therapies – an annotated bibliography. Part 2: Herbal medicine. *BMC Complementary Altern Med*, 1, 5. Disponible en: <https://bmccomplementalalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-1-5>
- Ministerio de Salud Pública (1997). *Guías metodológicas para la investigación en plantas medicinales*. Dirección de Ciencia y Técnica.
- Ministerio de Salud Pública (2011). Instrucción VADI No. 74. Sobre aprobación de ensayos clínicos por el Ministro de Salud Pública.
- Ministerio de Salud Pública (2014). Resolución 40/2014. Sobre la actividad de los Comités de Ética de la Investigación.
- Ministerio de Salud Pública (2015). Resolución 381/2015. *Gaceta Oficial de la República de Cuba*. No. 17. La Habana, p. 291.
- Nicolaï, S. P., Kruidenier, L. M., Bendermacher, B. L., Prins, M. H., Stokmans, R. A., Broos P. P., Teijink, J. A. (2013). Ginkgo biloba for intermittent claudication. *The Cochrane Library*. DOI: 10.1002/14651858.CD006888.pub3. Disponible en: http://www.cochrane.org/CD006888/PVD_ginkgo-biloba-for-people-with-leg-pain-while-walking-intermittent-claudication
- Office for Human Research Protections (2016). *The Belmont Report*. Office of the Secretary Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April 18, 1979. Disponible en: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/>
- Organización de Naciones Unidas (2011). *Protocolo de Nagoya sobre acceso a los recursos genéticos y participación justa y equitativa en los beneficios que se deriven de su utilización al Convenio sobre la Diversidad Biológica*. Secretaría del Convenio sobre Diversidad Biológica. Disponible en: <https://www.cbd.int/abs/nagoya-protocol/signatories/default.shtml>
- Organización Mundial de la Salud (1991). *Pautas para la evaluación de medicamentos herbarios*. WHO/TRM/91.4.
- Organización Mundial de la Salud (1992). *Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines*.
- Organización Mundial de la Salud (1993). *Research Guidelines For Evaluating The Safety And Efficacy of Herbal Medicines*.
- Organización Mundial de la Salud (1996). *Pautas para la evaluación de medicamentos herbarios*.
- Organización Mundial de la Salud (2002). *Estrategia de la Organización Mundial de la Salud sobre medicina tradicional, 2002-2005*.
- Organización Mundial de la Salud (2002). *Pautas generales sobre las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional*.
- Organización Mundial de la Salud (2003). *Directrices de la Organización Mundial de la Salud sobre buenas prácticas agrícolas y de recolección de plantas medicinales*.
- Organización Mundial de la Salud (2013). *Tradicional Medicine Strategy, 2014-2023*.
- Organización Panamericana de la Salud (2005). *Good Clinical Practices: Document of the Americas*. PANDRH. Disponible en: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/good-clinicalpractices_english.pdf
- Partido Comunista de Cuba (2016). *Actualización de los Lineamientos de la Política Económica y Social del Partido y la Revolución*.
- Parveen, A., Parveen, B., Parveen, R., Sayeed, A. (2015). Challenges and guidelines for clinical trial of herbal drugs. *J Pharm Bioallied Sci*, 7(4), 329-333.

- Reinhart, K. M., Talati, R., White, C. M., Coleman, C. I. (2009). The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research Reviews*, 22(1), 39-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0027570/>
- Sarris, J. et. al. (2011). Complementary medicines (herbal and nutritional products) in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review of the evidence. *Complement Ther Med*, 19(4), 216-227.
- UNICEF/UNDP/World Bank/OMS (2005). *Operational guidance: Information needed to support clinical trials of herbal products*. TDR/GEN/Guidance/05.1.



ANEXOS



Anexo 1.

Guía de proyectos para convocatorias nacionales e institucionales

Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente

Unidad que presenta:

Código del proyecto:

Título:

Unidad ejecutora principal:

Investigador principal:

Investigadores:

Institución a la que pertenecen:

Fecha de inicio del proyecto:

Fecha de terminación del proyecto:

Presupuesto estimado:

Años	Presupuesto (CUP)	Presupuesto (CUC)
1		
2		
Total		

I. Identificación:

1.1. Título.

1.2. Clasificación del proyecto.

1.3. Investigador principal y colaboradores:

Nombre y apellidos	No. de carné de identidad	Especialidad	Fecha de graduación	Categoría científica	Grado científico	Edad	Sexo
<i>Investigador principal</i>							
<i>Investigadores colaboradores</i>							

1.4. Institución responsable.

1.5. Otras instituciones participantes.

II. Nombre y categoría del programa en que se inserta.

III. Resumen.

IV. Justificación del proyecto:

Propósito	Beneficiados

V. Objetivos del proyecto.

VI. Forma en la que se adecua a las prioridades del programa.

VII. Razones que justifican la participación de cada una de las instituciones o entidades participantes en el proyecto.

VIII. Material y método/metodología/diseño metodológico.

IX. Resultados esperados y planificación de actividades principales :

Resultados planificados	Instituciones participantes	Actividades principales	Fechas de inicio y terminación	Indicadores verificables

Como resultado final del proyecto se obtendrá: _____

X. Cliente.

XI. Análisis del presupuesto:

11.1. Salarios:

a) Salarios en pesos durante el primer año:

Nombre y apellidos	Salario básico (CUP)	Tiempo dedicado al proyecto/mes (días)	Salario/año (CUP)	Vacaciones (CUP)	Salario más vacaciones (CUP)	Seguridad social (CUP)
Total						

b) Salarios en pesos durante el segundo año:

Nombre y apellidos	Salario básico (CUP)	Tiempo dedicado al proyecto/mes (días)	Salario/año (CUP)	Vacaciones (CUP)	Salario más vacaciones (CUP)	Seguridad social (CUP)
Total						

c) Salarios en pesos durante todo el proyecto:

Salario	Año 1	Año 2	Total general
Total			

11.2. Medios básicos:

Tipo de medio básico	Precio unitario (CUC)	Unidad de medida	Cantidad	Importe (CUC)	Importe (CUP)
Total en el primer año					

Debe adquirirse en el primer año del proyecto.

11.3. Recursos materiales:

a) Recursos materiales para el primer año:

Tipo de medio	Precio unitario (CUC)	Precio unitario (CUP)	Unidad de medida	Cantidad/año	Importe (CUC)	Importe (CUP)
Total						

b) Recursos materiales para el segundo año:

Tipo de medio	Precio unitario (CUC)	Precio unitario (CUP)	Unidad de medida	Cantidad/año	Importe (CUC)	Importe (CUP)
Total						

c) Otros gastos.

No se harán otros gastos vinculados al proyecto.

Total de presupuesto en el proyecto:

	Año 1		Año 2	
	CUP	CUC	CUP	CUC
Salario por proyecto				
Medios básicos				
Recursos materiales				
Total				

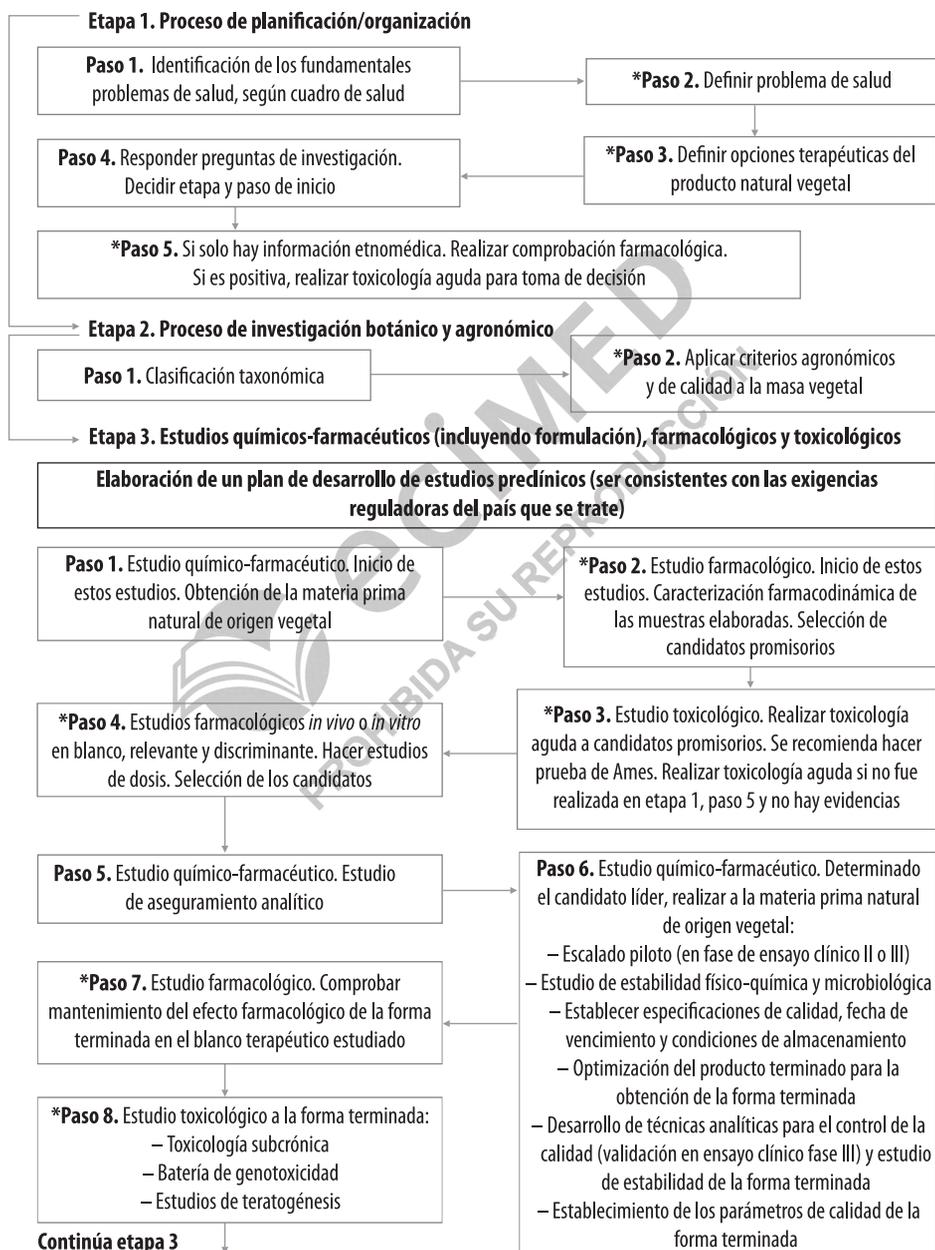
Años	Presupuesto (CUP)	Presupuesto (CUC)
1		
2		
Total		

XIII. Referencias bibliográficas.

Anexo 2.

Algoritmo para el desarrollo de un fitomedicamento

Grupo de trabajo para el desarrollo de un fitomedicamento



Continuación Etapa 3. Estudios químicos farmacéuticos (incluyendo formulación), farmacológicos y toxicológicos

Paso 9. Estudios de absorción, distribución, metabolismo y absorción. Pueden hacerse paralelo a los estudios toxicológicos. No debe pasarse a clínica (fase IIb) con al menos una mínima información del potencial de interacciones

Paso 10. Estudio químico farmacéutico. Realizar a la forma terminada:

- Escalado piloto (en fase de ensayo clínico II o III) y evaluación de los parámetros de calidad
- Estudio de estabilidad físico-química y microbiológica
- Establecer especificaciones de calidad, fecha de vencimientos y condiciones de almacenamiento
- Escalado industrial (en ensayo clínico fase III) y establecimiento de parámetros de calidad

***Paso 11.** Estudio farmacológico. Se recomienda comprobación del efecto farmacológico en el producto final, en los modelos utilizados, preferentemente *in vivo*

***Paso 12.** Estudio toxicológico:
– Realizar toxicología crónica
– Completar estudios de toxicidad especial y de toxicidad sobre órgano y tejidos dianas identificados

Etapa 4. Consolidación de resultados/información para elaboración del plan de desarrollo clínico

Paso 1. Selección de resultados e información que permita realizar la propuesta del plan de desarrollo clínico del fitomedicamento en investigación, según las exigencias de la agencia reguladora de medicamentos donde se pretenda solicitar la autorización de ensayos clínicos

Etapa 5. Proceso organizativo y metodológico de las actividades clínicas a desarrollar

Paso 1. Conformación del plan de desarrollo clínico del fitomedicamento y del expediente de solicitud de aprobación del ensayo clínico a la agencia reguladora de medicamentos

Paso 2. Planificación del cálculo de la dosis inicial (máxima dosis de inicio recomendada), el tipo de escalado a utilizar y criterios de interrupción

Paso 3. Desarrollar protocolos de ensayos clínicos

Etapa 6. Estudios clínicos exploratorios y confirmatorios (valorar aplicación de diseños adaptativos)

***Paso 1.** Estudio exploratorio. Inicio de esta fase. Estudio de seguridad/tolerancia para la primera administración en humanos para fitomedicamento en investigación

***Paso 2.** Prueba de concepto para comprobación de efecto farmacológico, en un marcador subrogado o en una variable más dura

Paso 4. Estudio con placebo. Si es ético, necesario y posible. Si no pasar al paso 5

***Paso 3.** Estudio de dosis a partir del escalado (máxima dosis tolerada) o estudio de seguridad para dosis terapéutica media y esquema terapéutico, entre otros

***Paso 5.** Estudios confirmatorios para registro. Ensayo clínico aleatorizado, comparado contra estándar de oro. Si es posible enmascarado. Diseñado lo más cercano posible a la práctica habitual

Los estudios de farmacocinética se realizan en dependencia de las características del fitomedicamento en investigación. Si tiene identificado un marcador activo o un complejo de metabolitos
En caso de no definición del mecanismo de acción, justificarlo

Etapa 7. Preparación y presentación del expediente de registro

Etapa 7. Preparación y presentación del expediente de registro

Paso 1. Elaboración del expediente de solicitud de registro del fitomedicamento

Paso 2. Presentación del expediente a la agencia reguladora de medicamentos y pago de la solicitud

Paso 4. Solicitud de inspección de buenas prácticas de manufactura. Puede solicitarse paralelo al paso 1

Paso 3. Dar respuestas a la solicitud de la agencia reguladora de medicamentos

Paso 5. Obtención de la aprobación del registro

Etapa 8. Estudios de farmacovigilancia y farmacoeconomía

Paso 1. Revisar y dar seguimiento al plan de farmacovigilancia

Paso 2. Insertar las actividades de farmacovigilancia del producto en el sistema de farmacovigilancia del laboratorio productor

Paso 3. Evaluar el balance beneficio-riesgo del producto según plazos y procedimientos establecido por la agencia reguladora de medicamentos

FIN

Nota: Los pasos con asteriscos (*) son puntos críticos de toma de decisión



ecímed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Anexo 3.

Proceso de investigación botánico y agronómico.

Etapa 2 de esta guía

Lérida Lázara Acosta de la Luz

El uso de las plantas medicinales en la medicina tradicional es una parte muy arraigada de la cultura, historia y creencias de un país, lo que es reconocido por autoridades médicas internacionales y nacionales; sin embargo, se ha tenido poco respaldo en las investigaciones para el desarrollo de tecnologías para evaluar la seguridad, eficacia, calidad y sostenibilidad de las plantas que constituyen las materias primas vegetales con las que se elaboran los fitomedicamentos.

Una de las principales causas de la mala calidad de las materias primas vegetales medicinales está relacionada, fundamentalmente, con la poca atención prestada a la obtención de estas, por lo que se requiere tomar en consideración garantizar determinados factores implicados en su producción como son algunos aspectos botánicos y agrícolas, esencialmente los relacionados con el cultivo, recolección, secado y almacenamiento.

En este sentido la Organización Mundial de la Salud ha establecido directrices de buenas prácticas agrícolas y de recolección como primer paso del aseguramiento de la calidad. Estas brindan las medidas que deben adoptarse para asegurar que se apliquen determinadas prácticas, que hagan posible estandarizar la producción de materia prima vegetal de alta calidad, de la que dependen directamente la seguridad, la eficacia y la calidad de los fitomedicamentos, que, además, se cumpla con el principio de garantizar un suministro factible y se protejan estos recursos naturales para que su explotación sea sostenible.

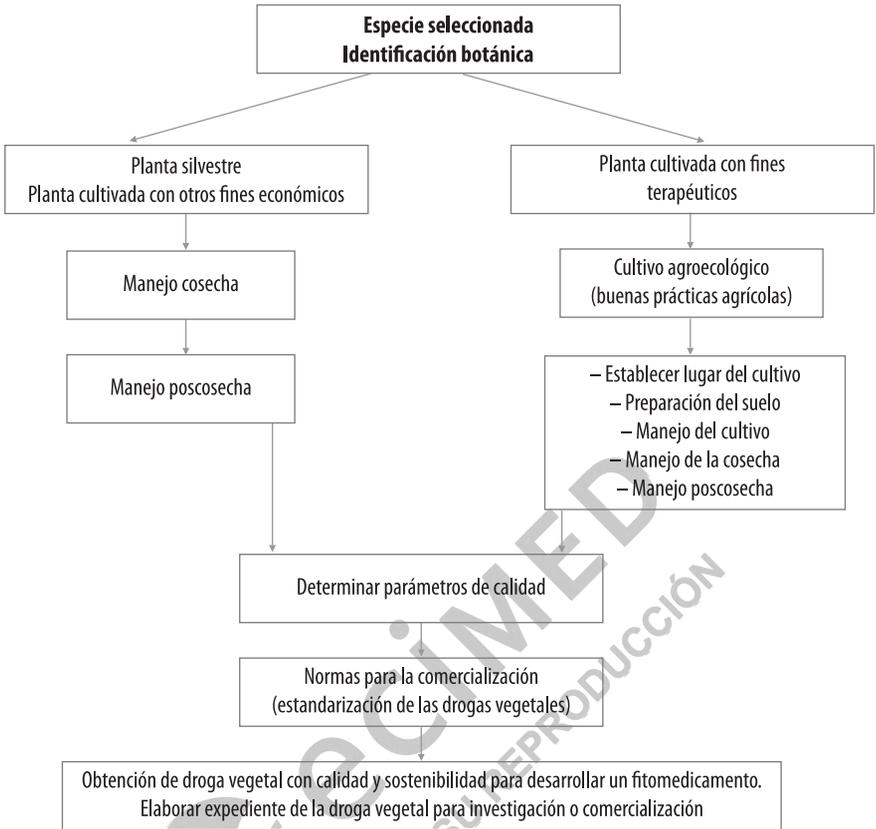
Por otra parte, toda investigación en este campo debe cumplimentar con lo establecido en el Protocolo de Nagoya, del que Cuba es parte por acesión desde el 2015, el que tiene como objetivo la participación justa y equitativa en los beneficios que se deriven de la utilización de los recursos genéticos, "contribuyendo, por ende a la conservación de la diversidad biológica y la utilización sostenible de sus componentes".

Ante cualquier proyecto, hay que tener en cuenta las disposiciones de este protocolo y antes de negociarlo se debe contactar a la autoridad nacional: Centro de Inspección y Control Ambiental, para obtener los permisos de colecta y el de acceso a las áreas naturales, además, se debe establecer un contrato con los términos mutuamente acordados por los que se establecerá la distribución de beneficios.

Una vez obtenidos los permisos y firmado el contrato de acceso y distribución de beneficios, las generalidades del proyecto se publican en el sitio del mecanismo de intercambio de información del protocolo. Todo esto garantiza la transparencia en caso que se requiera patentar u otorgar derechos de propiedad intelectual a un resultado o se pueda emitir el permiso internacional reconocido sobre el acceso.

Detalles sobre todo lo abordado en este anexo se puede encontrar en las directrices de la Organización Mundial de la Salud, en la guía de buenas prácticas agrícolas adecuadas al país, la documentación del *Codex Alimentarius* del Programa Conjunto Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud, en el Protocolo de Ngoya y otros documentos que aparecen en la bibliografía recomendada, y recopilada en la repositorio de apoyo a la guía, las que sustentan la correcta aplicación de estas prácticas.

A continuación se presenta el algoritmo para la producción de la materia prima vegetal.



Proceso de investigación botánico

Para el desarrollo con calidad de esta etapa, es importante tener conocimientos suficientes que posibiliten no solo determinar la identidad botánica de una planta, sino también distinguir una especie de otras que sean similares morfológicamente. En caso que el equipo no cuente con el especialista pertinente, debe buscar la asesoría necesaria.

La taxonomía, ciencia que ayuda a la denominación de los organismos y a su correcta integración dentro del sistema existente de nomenclatura, tiene diferentes ramas como es la taxonomía vegetal, la que ha definido una serie de categorías taxonómicas reconocidas por el código internacional de nomenclatura botánica, las de mayor utilización para el propósito de esta guía en orden jerárquico son: familia, género y especie.

Según las normas de nomenclatura botánica, los nombres de los géneros se inician con letra inicial mayúscula, mientras todos los nombres específicos deben de escribirse con letra minúscula.

Debe tenerse en cuenta que en las farmacopeas y en las publicaciones científicas, los nombres científicos de las plantas van seguidos de nombres de personas, es decir, se refieren al primer botánico en describir e identificar la especie o la variedad. Se coloca el apellido (inicial o abreviatura) de la persona que la identificó, por ejemplo: *Plantago lanceolata* L., identificada por Linneo, pero en ocasiones pueden

aparecer más de un autor como sucede en *Aloe vera* (L.) N. L. Burm. Finalmente, la identificación se completa con el nombre de la familia botánica a la cual pertenece la planta.

Así pues, solo la nomenclatura científica aceptada actualmente a través de la clasificación del reino vegetal, permite establecer un único nombre para una especie vegetal sin riesgo de confusión.

Los nombres científicos no se acentúan y los obtenidos por cruzamientos o híbridos se expresan con el signo x, entre el género y la especie, ejemplo *Mentha x piperita* L. que es un híbrido natural entre especies silvestres de origen desconocido.

Cambio de nombre científico

Resulta de interés estar actualizado sobre los cambios efectuados en los nombres de las plantas sobre la base de los estudios taxonómicos, en este caso el viejo nombre pasa a formar parte de la sinonimia (sin.), que es el listado de antiguos nombres que ha tenido la especie y los trabajos referentes a la especie deben aparecer con el actual nombre científico y de ser necesario seguido de la sinonimia, por ejemplo:

- *Matricaria recutita* L., sin. *Matricaria chamomilla* L. (manzanilla).
- *Aloe vera* (L.) N. L. Burm., sin. *Aloe barbadensis* Mill. (sábila).
- *Origanum majorana* L., sin. *Majorana hortensis* L. (mejorana).
- *Bidens alba* (L.) D. C., sin. *Bidens pilosa* L. (romerillo).
- *Orthosiphon aristatus* (Blume) Miq., sin. *Orthosiphon stamineus* Benth. (té de riñón).
- *Mentha spicata* L., sin. *Mentha nemorosa* Hill. (hierba buena).
- *Ocimum tenuiflorum* L., sin. *Ocimum sanctum* L. (albahaca morada).
- *Talipariti elatus* (Sw.) Fryxell, sin. *Hibiscus elatus* L. (majagua).

Se señala como base de datos confiables para verificar el correcto nombre científico de las especies: www.tropicos.org y www.ipni.org.

Con anterioridad a Linneo (1707-1778) se conocían muchas plantas por un doble nombre, porque la sabiduría popular da a las plantas los más variados nombres según la lengua de cada país, estos se denominan nombres comunes, populares, vulgares o vernáculos, pero su uso puede crear dificultades, pues en ocasiones se asocian varios nombres comunes a una misma especie y viceversa, como por ejemplo:

- *Plectranthus amboinicus*: orégano francés y orégano de la tierra.
- *Lippia alba*: quita dolor y menta americana.
- *Pinus caribaea*: pino y pino macho.
- *Ocimum gratissimum*: albahaca de clavo, albahaca cimarrona y orégano cimarrón.
- *Pluchea carolinensis*: salvia de playa y salvia cimarrona.

O por el contrario, un mismo nombre común puede identificar a varias especies, que pueden o no pertenecer a la misma familia botánica, como por ejemplo:

- *Phania matricarioides* y *Matricaria recutita* ambas de la familia Lamiaceae y denominadas comúnmente “manzanilla”.
- *Malvabiscus arboreus* (Malvaceae) y *Passiflora incarnata* (Passifloraceae), aunque pertenecientes a diferentes familias, ambas son denominadas pasiflora por la población, otro caso es el de *Salvia officinalis* (Lamiaceae) y *Pluchea carolinensis* (Asteraceae) de diferentes familias, pero ambas conocidas como “salvia”.

O también puede suceder que ocurra un cambio de nombre común entre países de igual lengua, como por ejemplo:

- *Bidens alba*: romerillo y papunga (Colombia).
- *Justicia pectoralis*: tilo y curibano (Colombia).
- *Passiflora incarnata*: pasiflora y granadillo (Colombia).
- *Cymbopogon citratus*: caña santa y limoncillo (Colombia).
- *Lippia alba*: quitadolor y pronto alivio (Colombia).

O que las denominaciones que varíen de una región a otra.

En Cuba está el caso de *Piper auritum* Kunth, que es nombrada caisimón de anís en el occidente y anisón en la región oriental; en tanto con la denominación de anisón se conoce en occidente al *Tagetes lucida* Cav.

Todo esto puede acarrear creencias erróneas sobre la eficacia de una planta medicinal, por lo que el reconocimiento de la especie por su nombre científico, es fundamental.

Otro aspecto importante dentro de la botánica lo constituye conocer si la planta en cuestión es una:

- *Planta nativa, indígena, autóctona, endémica*: o sea, que es originaria de determinado lugar, como ejemplo, se puede señalar a *Taliparitielatus* (Sw.) Fryxell, (majagua), endémica de Cuba y Jamaica, también a *Pinus caribaea* Morelet. (pino macho), endémica del occidente de Cuba.
- *Planta introducida, exótica*: es decir, las que se han llevado de un lugar a otro distante donde se han cultivado, es el caso, por ejemplo, de *Plantago major* L. (llantén), *Salvia officinalis* L. (salvia de castilla).
- *Planta cosmopolita*: son plantas introducidas que su cultivo se ha extendido por todas las regiones del mundo como *Calendula officinalis* L. (caléndula), *Matricaria recutita* L. (manzanilla), *Aloe vera* (L.) N. L. Burm. (sábila), *Zingiber officinale* Rosc. (jengibre), *Rosmarinus officinalis* L. (romero), *Cymbopogon citratus* (D.C.) (caña santa), *Ocimumbasilicum* (L.) (albahaca blanca), entre otras.

Estos constituyen ejemplos evidentes de lo importante y necesario que resulta en las investigaciones con plantas medicinales, discernir su identidad taxonómica, así como la localización geográfica, clave para documentar la identidad de la especie.

Proceso de investigaciones agronómicas

En un inicio, la farmacognosia se había desarrollado principalmente para la descripción e identificación de las drogas, tanto enteras como pulverizadas y en cierta medida a su recolección, preparación y almacenamiento. En la actualidad la farmacoeergasia, rama de la farmacognosia que se encarga del estudio de los procesos de cultivo, cosecha y poscosecha de las plantas medicinales, estableciendo que estos aspectos pueden influir en el contenido de los principios activos. Consecuentemente se estudian entre los denominados factores implicados en la producción de drogas vegetales, el cultivo, recolección, secado y almacenamiento de las plantas medicinales, como factores determinantes en la presencia y proporción de los principios activos.

Obtención de droga vegetal. Plantas silvestres y cultivadas

Las drogas vegetales se obtienen de plantas medicinales que pueden ser silvestres (crecen espontáneamente) o cultivadas (controlando todo el proceso de producción).

Obtención mediante areales silvestres

Aprovechamiento de hierbas, árboles y arbustos que crecen en sitios naturales, se debe tomar en consideración que su explotación sea sostenible, lo que también desempeña una función importante en la protección de los recursos naturales de plantas medicinales.

Se realiza conforme a las leyes nacionales, regionales e internacionales existentes relativas a su conservación; los métodos de recolección no deben dañar el medio en que crecen, de manera que se asegure las condiciones para la recuperación de las plantas.

La recolección en hábitat silvestre presenta grandes inconvenientes:

- Confusiones de identidad.
- Gran dispersión de las plantas.
- Riesgo de contaminación en una materia prima por inclusión no deseada de impurezas de naturaleza química, residuos de productos industriales o microbiológicos o con otras especies o parte de plantas que no constituyen la droga, entre otros.
- Precisa de una planificación y un control para evitar la recolección indiscriminada e inadecuada.

Sin embargo, en ocasiones se puede aprovechar la recolección silvestre cuando, por ejemplo:

- La población natural de una especie determinada es abundante y de fácil acceso, su demanda es muy baja y la planta silvestre cubre las necesidades, por ejemplo: la recolección de mastuerzo o de anamú para elaborar fitofármacos.
- Crecen en ecosistemas de difícil reproducción, es el caso de los manglares: sucede con *Rhizophora mangle* L. (mangle rojo).

Obtención de materias primas vegetales a partir de especies cultivadas con otros fines económicos como alimentos, frutales, maderables, entre otros

Entre estas se pueden citar:

- Frutales como guayaba, plátano y cítricos.
- Plantas que son alimentos y condimentos: ajo, cebolla, calabaza y maíz.
- Maderables como pino, eucalipto y majagua.

Establecimiento del cultivo agroecológico mediante las buenas prácticas agrícolas

La agroecología es la aplicación de conceptos y principios ecológicos para el manejo de un sistema agrícola en forma sostenible, por tanto, emplea recursos renovables como la energía solar, elimina el uso de productos químicos tóxicos, conserva los recursos naturales como el suelo y la biodiversidad, entre otros, con lo que se logran producciones eficientes, o sea, de mayor productividad y con menor impacto ambiental; por tanto, constituye la base científica para la calidad y la sostenibilidad en las plantas medicinales.

Para llevar a cabo el cultivo agroecológico de las plantas medicinales se requiere realizar investigaciones destinadas a mejorar los conocimientos agronómicos relativos al cultivo, fomentar el intercambio de información sobre la producción agrícola y estudiar los efectos medioambientales del cultivo y recolección de estas plantas.

En este sentido la Organización Mundial de la Salud estableció a partir de 2003 buenas prácticas agrícolas y de recolección y señaló que esta directriz es necesario ajustarla a la situación de cada país.

Una de las muchas medidas importantes que deben adoptarse para asegurar la correcta aplicación de estas prácticas, es la capacitación de los agricultores y de las demás personas implicadas como los produc-

tores, procesadores, entre otros, para recibir una formación adecuada que posibilite tener conocimientos suficientes acerca de las técnicas apropiadas en cada una de las operaciones para obtener materias vegetales medicinales de alta calidad.

A continuación se abordan diferentes e importantes elementos contenidos en las buenas prácticas agrícolas.

Primero: las buenas prácticas agrícolas y la creación del área de cultivo

En sus regulaciones demanda:

- Áreas alejadas de los lugares donde se apliquen productos químicos para evitar riesgos de contaminación.
- Áreas soleadas, pues casi todas las plantas aromáticas y medicinales, las hortalizas, los frutales, las que producen flores y las plantas carnosas, muchas de estas que son medicinales, requieren de mucha iluminación y sol directo para su pleno desarrollo.
- Áreas con buen drenaje.
- Áreas no cercanas a contaminación, que representan una amenaza para la inocuidad de las drogas, por ejemplo, en zonas rurales, alejados de las letrinas; en zonas urbana, alejados de industrias de productos químicos.
- Elección del terreno, para lo que la especie se debe adaptar a condiciones particulares de topografía, drenaje, fertilidad, acorde a las necesidades y manejo agronómico del cultivo.

Segundo: las buenas prácticas agrícolas en relación con el suelo: mejoramiento orgánico y preparación del terreno

Sobre la base del mantenimiento de su fertilidad y la nutrición de las plantas se recomiendan prácticas tradicionales como la utilización de abono verde y abonos orgánicos incorporados durante el proceso de preparación del terreno, que ayudan a la conservación de la fertilidad del suelo y a su transformación en un material dinámico y viviente, así como al aporte de nutrientes para el desarrollo de la planta.

Respecto a la preparación del terreno se realiza aplicando medidas que ayuden a condicionar una estructura en el suelo que facilite la germinación de las semillas o el desarrollo de las raíces y a minimizar la erosión, para lo que se recomienda utilizar sistemas de labranza de conservación del suelo como el laboreo mínimo que consiste en reducir el número de labores e introducir equipos que disminuyan el paso de maquinaria o suspender algunas, lo que origina menor compactación, conserva la humedad, disminuye la erosión y minimiza los costos con mayores niveles de productividad.

En conclusión, el conocimiento de las propiedades del suelo indica cómo debe ser manejado para mantener su fertilidad y mejorar su potencial en la retención de humedad y oxígeno para lograr una buena producción del cultivo ecológico.

Tercero: las buenas prácticas agrícolas en relación con el manejo del cultivo

Como primera instancia para establecer el cultivo está la obtención del material de propagación, en dependencia de que se reproduzca por semillas o por propágulo (cualquier estructura capaz de generar una planta, por ejemplo, una estaca, rizoma, entre otra); para tales efectos las etapas de vivero pueden ser opcionales en dependencia a la especie a cultivar. También es importante considerar el desarrollo mediante el cultivo *in vitro* en caso de difícil reproducción para las plantas de interés.

La etapa siguiente lo constituye la siembra o plantación donde se coloca la semilla o la plántula, respectivamente, sitio donde completa su ciclo productivo. Dentro de esta son factores determinantes las

condiciones climáticas (temperatura e intensidad luminosa) para definir la época adecuada de siembra, la densidad, los sistemas de siembra que proporcionen mayores rendimientos y cantidad de principios activos.

El crecimiento y desarrollo de las plantas y los principios activos están muy influenciados por estos elementos del clima. La temperatura ejerce control sobre el desarrollo y metabolismo de la planta, producción de metabolitos secundarios (naturaleza y cantidad) aunque las plantas son capaces de adaptarse a variación de temperatura, y en cuanto a la luz (intensidad y duración), estrechamente relacionada con la temperatura, varía con la estación del año y hora del día.

Es importante considerar estos factores del clima para elegir la época de siembra, cada especie tiene sus propias exigencias para cumplimentar su ciclo productivo con máximo de cosecha y elevado contenido de los principios activos, se tiene como ejemplos:

- Para plantas de clima templado, bajo condiciones tropicales, la época de siembra, en Cuba es el periodo invernal, por ejemplo: manzanilla, caléndula y llantén.
- Para las especies de clima tropical o subtropical, la siembra se efectúa en cualquier época del año como, por ejemplo, orégano francés, sábila, albahaca, entre otras.

En la determinación de la distancia o densidad de siembra, influye el factor climático, pero lo que más incide son las características biológicas de la planta, aspectos como la altura y el desarrollo que alcanza la planta, su hábito de crecimiento, entre otros, son de gran significación.

Según lo anterior, se emplean corta distancia para las plantas que alcanzan poca altura y desarrollo como el llantén, pero también para las plantas cuyo hábito de crecimiento es decumbente (tiende a caer) como *Orthosiphon aristatus* (té de riñón), en tanto requieren mayores distancias, las especies que desarrollan ramas vigorosas como *Senna alata* (guacamaya francesa) o para facilitar la cosecha de las hojas de *Aloe vera* o también por necesidad de luz para la formación de los frutos de *Foeniculum vulgare* Mill (hinojo).

Otro aspecto a considerar en la siembra de los cultivos medicinales es la necesidad de luz en algunas especies para garantizar su desarrollo y presencia de los principios activos.

La luz favorece el crecimiento de los tejidos jóvenes, etapa en la que ocurre la acumulación de los principios activos. También se plantea que la luz intensa ayuda a desarrollar los olores y sabores, en las especies que producen aceite esencial, por lo que requiere se les cultive a pleno sol, por ejemplo, en *Piper auritum* (caisimón de anís) y en *Ocimum tenuiflorum* (albahaca morada), en *Justicia pectoralis* (tilo), cuyo principio activo es la coumarina y también *Brugmansia candida* (campana), con alcaloides tropánicos, esencialmente, escopolamina.

Asimismo se señala que las especies que producen flores como *Calendula officinalis* (caléndula) y las plantas suculentas como *Aloe vera* (sábila) y *Pedilanthus tithymaloides* (ítamo real) requieren se les cultive al sol para su buen crecimiento y desarrollo.

En el caso de especies de recolección silvestre, por ejemplo, *Bidens alba* (romerillo), *Lepidium virginicum* (mastuerzo) y *Parthenium hysterophorus* (escoba amarga) como son planta heliófitas (plantas que viven a pleno sol) hay que tener presente que se deben recolectar donde aparecen en áreas naturales a pleno sol.

Sin embargo, algunas especies como las de la familia Zingiberaceae, demandan de disminución de la intensidad luminosa para su adecuado crecimiento, desarrollo y acumulación de los principios activos, es el caso, por ejemplo, de *Zingiber officinale* (jengibre), para lo que se aprovechan las plantaciones de fru-

tales para su cultivo, beneficiándose no solamente de la sombra que proyectan los árboles, sino también del espacio entre una y otra hilera de plantas.

El sistema de siembra adecuado a las plantas medicinales es los policultivos. Resulta importante desarrollar el cultivo de las plantas medicinales asociando la siembra de especies de diferentes familias botánica, lo que contribuye a mantener e incrementar el equilibrio biológico y a disminuir el riesgo de plagas y enfermedades en el campo. Por ejemplo, es importante valerse de las plantaciones de árboles frutales o también maderables que demoran largos periodos de tiempo para su explotación, para instalar siembra de cultivos anuales o semiperennes que permiten entre otros beneficios, reducir los costos de su establecimiento, aprovechar el área de terreno de manera más eficiente y reducir los efectos de la erosión.

En este es de gran utilidad aprovechar en los cultivos medicinales como en la sábila, que demandan amplio espaciado entre los surcos, así como gran demora para su explotación como medicinal (comienza a partir de los dos años de edad), la siembra de especies herbáceas anuales como manzanilla y caléndula o también de especies arbustivas como albahaca y orégano francés.

Asimismo, en las buenas prácticas agrícolas, el riego se considera vital para los cultivos; el agua es un elemento vital para las plantas, es el principal constituyente de los tejidos, interviene en la fotosíntesis y otros procesos metabólicos, es un solvente y medio de transporte, influye en la transpiración de las plantas y en el desarrollo del vegetal. Para lograr el máximo potencial de rendimiento se necesita de su aplicación, pero en cantidad suficiente y de manera uniforme para evitar encharcamiento que puede proporcionar presencia de hongos perjudiciales para gran parte de estos cultivos.

La baja disponibilidad de agua en los periodos de sequía hace que el riego sea una alternativa complementaria o única para cubrir las deficiencias en esta época. Se debe tener en cuenta su calidad, por lo que el agua a utilizar debe ser potable, es decir, libre de contaminantes como excrementos, productos químicos, metales pesados, sales, cloruros, entre otros, lo que garantiza la calidad e inocuidad de las drogas.

Las buenas prácticas agrícolas y el control de las plagas están contempladas, igualmente, en la agricultura agroecológica. Los problemas fitosanitarios como las plagas (insectos, hongos, bacterias y virus que provocan enfermedades) y las malezas, son atendidas mediante el manejo integral de las plagas, que elimina el empleo de pesticidas, utilizando prácticas agronómicas (como adecuadas fecha de siembra, distanciamiento, riego, entre otras) combinadas con el uso de controles naturales, biológicos y culturales para combatir las sin causar desequilibrios mayores, lo que posibilita disminuir la infestación hasta un nivel en el que no cause daño económico al cultivo y tampoco al medio ambiente.

Cuarto: las buenas prácticas agrícolas y el manejo de la cosecha

La cosecha es la acción de recoger la parte de la planta de utilidad medicinal, de su adecuada ejecución depende que se conserve la calidad alcanzada en la droga vegetal en las etapas anteriores de crecimiento y desarrollo, fundamentalmente en el contenido de los principios activos, por lo que las drogas vegetales medicinales tienen un momento óptimo de cosecha, que si se retrasa o se adelanta, el rendimiento y la calidad pueden ser afectados.

La concentración y la composición de los principios activos varían de acuerdo con factores internos y externos, los primeros son los propios de la planta, como la parte de la planta a cosechar, puesto que los principios activos se localizan en determinados órganos: hojas, ramas, flores, frutos, semillas, raíces, rizomas, entre otros, en lugar de distribuirse uniformemente por la planta entera.

También la edad y el nivel de desarrollo de la planta (estado vegetativo, floración, maduración, entre otros) son factores internos determinantes.

Entre los factores externos están los climáticos, fundamentalmente luminosidad y temperatura (estacional y diaria), que van a determinar la época del año y hora del día más adecuada para la recolección de la planta en cuestión.

Ejemplos relacionados con el órgano o parte de la planta a recolectar, la edad y nivel de desarrollo son:

- Órgano a recolectar, por ejemplo:

Parte de la planta	Ejemplos de plantas
Flores	Manzanilla, caléndula y majagua
Hojas	Orégano francés, caisimón de anís, caña santa y llantén
Ramas	Tilo, menta, pasiflora, té de riñón y romerillo
Corteza de las ramas	Mangle rojo
Raíces	Guizazo de caballo
Rizomas	Jengibre
Frutos	Ají, tamarindo y cañandongga
Corteza de frutos	Cítricos
Semillas	Hinojo, eneldo y calabaza
Látex	Itamo real

También puede suceder que en la misma planta en los diferentes órganos estén presente principios activos con diferente actividad biológica, por ejemplo, en *Catharanthus roseus* (vicaria) en el follaje: alcaloides indólicos (vinblastina y vincristina con efecto antineoplásico) y en las raíces: alcaloides (ajmalicina y reserpina) con efecto hipotensor.

- Edad de la planta, ocurren grandes variaciones entre las especies, por ejemplo:

Planta	Edad	Cosecha
<i>Aloe vera</i>	24 meses	Hojas con adecuada concentración de polisacáridos
<i>Plectranthus amboinicus</i>	5 a 6 meses	Hojas con mayor concentración de aceite y de su principal principio activo, el carvacrol
<i>Piper auritum</i>	9 meses	Hojas con mayor concentración de aceites esenciales, otras recolecciones cada 4 meses
<i>Plantago major</i>	2 meses	Hojas
<i>Justicia pectoralis</i>	4 meses	Ramas con mayor contenido de coumarinas, otras recolecciones, cada 2 meses
<i>Orthosiphon aristatus</i>	4 meses	Ramas, otras recolecciones cada 45 días
<i>Pedilanthus tithymaloides</i>	12 meses	Tallos y el látex, otras recolecciones cada 12 meses
<i>Calendula officinalis</i>	60 a 70 días	Flores (abiertas), otras recolecciones cada 5 días

Pueden ocurrir cambios en la composición de acuerdo con la edad, por ejemplo, en *Mentha piperita* (toronjil de menta) en plantas jóvenes la proporción de pulegona es alta y al madurar las hojas esta es reemplazada por mentol y mentona, por lo que en las ramas los tejidos más viejos

contienen más mentol que los jóvenes. En la *Mentha spicata* (hierba buena) en plantas jóvenes hay predominio de carvona, la que se convierte progresivamente en dihidrocarvona a medida que envejece.

- Estado de desarrollo:
 - Vegetativo: *Artemisia annua*, cosecha de la parte aérea en fase vegetativa, se encontró mayor concentración de aceite esencial y artemisinina (una lactona sesquiterpénica).
 - Floración: *Tagetes lucida*, la cosecha de parte aérea en etapa de completa floración se encontró mayor concentración de aceite esencial.
 - Maduración: *Zingiber officinale*, cosecha de rizomas (final de la vida de la planta); *Cymbopogon citratus*, se recolectan las hojas maduras, las hojas viejas amarillentas. También los frutos se recolectan en estado de maduración, cuando ocurren cambio de coloración como se pudo observar en *Capsicum annuum* y en *Foeniculum vulgare*.
- Hora y época de recolección:

Nombre de la planta	Hora/época de cosecha	Parte de la planta
<i>Matricaria recutita</i>	Mañana	Flores completamente abiertas, mayor concentración de aceite esencial
<i>Passiflora incarnata</i>	Mañana	Ramas, presentan mayores porcentajes de flavonoides, en comparación con horas de la tarde
<i>Cymbopogon citratus</i>	Lluviosa	Mayor contenido de aceite esencial en las hojas
<i>Brugmansia candida</i> (campana)	Invernal	Mayor contenido de escopolamina en cosechas de ramas que en el verano

Quinto: las buenas prácticas agrícolas y el manejo poscosecha

La poscosecha se puede definir como el periodo transcurrido desde la recolección del material vegetal en el campo hasta el momento del consumo del material vegetal. Su objetivo fundamental es la conservación de las características en la droga; por lo que se debe utilizar un tratamiento adecuado y tiempo mínimo, de lo contrario, el material resulta de baja calidad.

Lo anterior sucede porque las plantas al ser arrancadas de su medio natural alteran su equilibrio metabólico y posibilita que ocurran reacciones que degradan el material recolectado debido a diversas causas: internas (reacciones de las enzimas propias de la planta que la llevan a su degradación principalmente si la droga recolectada posee cantidad de agua superior al 70 %; las autooxidaciones y las reacciones entre diferentes componentes) y causas externas (el calor, humedad, ataque insectos, entre otras), alteraciones que deben ser tenidas en cuenta en el proceso de secado y almacenamiento.

La poscosecha comprende diferentes etapas:

- Selección: es un proceso que se debe hacer de inmediato a la recolección, con el objetivo de eliminar las partes dañadas, contaminadas, que pueden afectar el resto que aparece en buenas condiciones.
- Lavado: es la operación mediante la que se sumerge el material vegetal en un tanque de acero inoxidable que contiene agua potable y apta microbiológicamente, donde se elimina la tierra adherida y otros residuos orgánicos.
- Desinfección: es el método que tiende a disminuir o eliminar microorganismos con sustancias como el hipoclorito de sodio o de calcio, cuya concentración y tiempo de inmersión se determinan en cada caso. Dosis mínimas (0,5 % a 2,0 %), tiempo de inmersión (5 min a 10 min).

- Secado: operación más importante dentro del procesamiento poscosecha, tiene como objetivo la pérdida de agua en los tejidos del material vegetal, lo que inhibe el crecimiento de hongos y bacterias y posibilita su conservación prolongada, sin deterioro de sus cualidades, debe iniciar a la mayor brevedad, ser rápido y homogéneo. Para tener un valor óptimo de humedad se debe mantener la temperatura entre 10 °C y 12 °C.

Esta operación se puede realizar mediante desecación natural y artificial.

En el primer caso, el procedimiento es más lento y económico, pero por lo general menos efectivo y se puede realizar al aire libre y al sol o al aire libre y a la sombra. En todos los casos se puede presentar afectación sobre los principios activos:

- Afectación que produce el secado natural (sombra): flores de caléndula (*Calendula officinalis*) y de majagua (*Talipariti elatus*) que presentaron porcentajes más bajos de flavonoides y follaje de *Senna alata* (guacamaya francesa) también se presentó menores contenidos de derivados antra-cénicos.
- Afectación que produce el secado natural (sol): baja calidad por pérdida de los principios activos, por ejemplo, en aceites esenciales, flores de manzanilla, secada a la sombra, el contenido de aceite esencial fue de 0,65 %, mientras que al sol se redujo a 0,60 %.
- Desecación artificial: el secado con calor artificial es generalmente más adecuado ya que permite un control de la temperatura, de la humedad ambiental y del tiempo que dura la operación, pero resulta costoso y daña el medio ambiente.

En las buenas prácticas agrícolas se recomienda, desde el punto de vista agroecológico, el secado de las drogas mediante secadores solares.

- Envasado: etapa fundamental para la conservación de la calidad y prolongar la vida útil del material vegetal, es la etapa donde se coloca el material vegetal cosechado en recipientes adecuados, debe envasarse lo antes posible para impedir su deterioro y para protegerlo de posibles ataques de plagas y otras fuentes de contaminación. Los empaques utilizados pueden ser cajas de madera, cartón, plástico, sacos de yute, entre otros, limpios, secos y en buen estado y cumplir los requisitos de calidad correspondientes a las materias vegetales medicinales que contienen. Los materiales de envasado reutilizables como los sacos de yute y las bolsas de malla, deben desinfectarse y secarse antes de su reutilización para evitar la contaminación con el contenido anterior.
- Almacenamiento: es la etapa en la que se deposita la droga vegetal convenientemente envasada en condiciones específicas de humedad relativa y temperatura mientras son comercializadas. Las instalaciones para el almacenamiento deben estar limpias, bien aireadas, secas y protegidas de la luz, libre de plagas, inaccesible a animales domésticos, así como protegidos de otras fuentes de contaminación; con piso de concreto fácil de limpiar, colocando los envases sobre palés, con separación suficiente de la pared, piso y techo y separados unos de otros.

Control de calidad de las drogas vegetales

A la droga convenientemente secada se le aplica un control de calidad, ya que estas materias primas medicinales para la elaboración de los medicamentos pueden sufrir alteraciones en los contenidos de los principios activos, así como deterioro y contaminaciones durante los diferentes procesos de obtención.

Para esto se determinan los parámetros de calidad con sus especificaciones, lo que posibilita la estandarización de la droga vegetal, como son los análisis macromorfológico y micromorfológico y los organolépticos, los físico-químicos y los microbiológicos.

El análisis macromorfológico hace referencia a la parte del material vegetal que constituye la droga y comprende la forma, el tamaño, el color y la textura, mientras que el micromorfológico auxilia, mediante el microscopio, con bastante precisión en la identificación y el organoléptico se refiere al color, olor y sabor.

En cuanto a las determinaciones físico-químicas se analizan:

- Los contenidos de materia orgánica e inorgánica extraña, o sea, otras partes de la propia planta diferente a la descrita como droga, por ejemplo, en el caso de *Matricaria recutita*, el porcentaje de tallos superior al establecido, de hojas y de flores ennegrecidas. Así como también otras materias extrañas como excretos de animales, insectos u hongos, sin embargo, el porcentaje de tales sustancias puede ser insuficiente para causar el rechazo de la droga en el ensayo.

El contenido de materia inorgánica extraña consiste en la separación de la muestra de ensayo de todas las partículas de tierra, arena y piedrecitas presentes.

- Contenido de humedad: el exceso de agua en drogas vegetales es el responsable del crecimiento de bacterias y hongos y también de la hidrólisis de sus constituyentes. Las monografías de las farmacopeas (códigos oficiales donde se describen los patrones de calidad de los medicamentos y los métodos de análisis) limitan el contenido de agua, especialmente en las drogas que tiene la facilidad de absorberla o en las que el exceso de agua causa su deterioro, con pocas excepciones, el contenido de agua en las drogas vegetales debe de variar entre 8 % y 14%.
- Contenido de cenizas totales: el proceso de determinación de cenizas totales involucra el análisis de las cenizas fisiológicas (derivadas de los componentes minerales de la planta) y las no fisiológicas (derivadas de materias extrañas como partículas de suelo y arena que se adhieren a la superficie de la droga). El proceso consiste en determinar la cantidad de residuo no volátil después de la calcinación. Cuando el contenido es superior al permitido indica, por lo general, un procedimiento inadecuado de recolección y almacenamiento de la droga. Debe efectuarse la determinación de cenizas totales, cenizas sulfatadas, llamadas también de *residuo de ignición* y cenizas insolubles en ácido clorhídrico.
- Contenido de sustancias extractivas o sustancias extraíbles: la determinación de sustancias extraíbles se realiza cuando no existen métodos para determinar los constituyentes activos de la droga por procesos químicos o fisicoquímicos. Generalmente se determinan con agua y con etanol en varias diluciones. El método se basa en la solubilidad de sustancias activas en un solvente dado. Cuando están por debajo del prescrito indica baja calidad de la materia prima vegetal.
- Contenido principios activos: cuando están por debajo del prescrito indica baja calidad de la materia prima vegetal.

Con las especificaciones de calidad se pueden establecer las normas, documentos que garantizan la calidad de la droga vegetal para su comercialización y son aprobadas por organizaciones reconocidas. Existen normas de calidad de diferentes alcances y nivel de aprobación.

Normas de calidad aplicables a la materia vegetal medicinal en el país

- Norma empresa: aprobada por el nivel jerárquico superior que corresponda, en Cuba, el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM).
- Norma ramal: aprobadas por el nivel jerárquico superior de la rama correspondiente, en Cuba, el Ministerio de Salud Pública.

- Norma Cubana: aprobada por la Oficina Nacional de Normalización.

Finalmente, es conveniente establecer como metas para la obtención de materia prima vegetal con calidad y sostenibilidad:

- Determinar el origen sistemático de la especie vegetal, de la que procede la materia prima vegetal.
- Investigar los métodos óptimos de producción de las drogas tanto a pequeña como a gran escala: cultivo, recolección, conservación, desde el punto de vista de la composición química de las drogas cuantitativa y cualitativamente.
- Establecer las características morfoanatómicas, tanto microscópicas y macroscópicas, como las organolépticas, que permitan la caracterización de la droga y su control de calidad, buscando métodos para comprobar los contenidos requeridos de principios activos, asegurando la ausencia de ciertos productos tóxicos y para evitar adulteraciones y falsificaciones.
- Contar, por parte de los suministradores y los receptores, con los expedientes de cada planta donde quede explícito el cumplimiento de todos los controles explicados, como evidencia de la calidad de la materia prima vegetal.

En resumen, todo lo analizado hace factible la producción de un producto líder que puede ser comercializado para los fines que se propongan y se demanden.

A continuación se brinda un formato para la recolección de toda la información necesaria que cumpla con las “Especificaciones de calidad del material vegetal y sus preparaciones”, que deben estar contenida en el expediente de cada planta.

En estas especificaciones se enfatizan medidas importantes sobre los aspectos botánicos y agrícolas que influyen de manera significativa en la obtención de droga vegetal estandarizada con calidad y sostenibilidad:

1. Nombre de la planta seleccionada:
 - 1.1. Nombre científico.
 - 1.2. Nombre común.
2. Procedencia del material vegetal:
 - 2.1. Crecimiento silvestre en áreas naturales.
 - 2.2. Plantas cultivadas: especificar si son cultivadas con otros fines comerciales, pero que una parte de estas constituyen materia prima medicinal o si se cultivan específicamente con fines medicinales, aplicando las buenas prácticas agrícolas.
3. Cultivo agroecológico (buenas prácticas agrícolas): especificar el cumplimiento de las buenas prácticas agrícolas de Cuba, establecidas en 2010, según estos pasos:
 - 3.1. Elección del terreno.
 - 3.2. Preparación del suelo.
 - 3.3. Manejo del cultivo:
 - 3.3.1. Material de propagación: semillas o propágulos.
 - 3.3.2. Siembra o plantación:
 - 3.3.2.1. Época: tomando en consideración los requerimientos ambientales de cada especie.
 - 3.3.2.2. Distanciamiento o densidad de siembra: tomando en consideración las características biológicas de la planta.
 - 3.3.2.3. Sistema de siembra: necesidades de luz y policultivos.

- 3.3.2.4. Riego: aplicación de agua con calidad microbiológica.
- 3.3.2.5. Control de las plagas: aplicación del manejo integral de plagas.
- 3.4. Manejo de la cosecha:
 - 3.4.1. Factores internos, los propios de la planta:
 - 3.4.1.1. Parte de la planta, por ejemplo, si son flores, hojas, ramas, frutos, semillas, raíces o rizomas, cada uno con sus peculiaridades.
 - 3.4.1.2. Edad: varía de manera considerable de una a otra especie, por lo que hay que determinarla en cada caso.
 - 3.4.1.3. Estado de desarrollo, por ejemplo, algunas especies demandan se cosechen en fase vegetativa, otras en floración o en madurez.
 - 3.4.2. Factores externos: temperatura, intensidad luminosa y pluviometría, son factores climáticos que determinan en algunos casos el momento de la recolección del material vegetal:
 - 3.4.2.1. Época del año: se puede referir a la época de seca, lluviosa, invernal u otra.
 - 3.4.2.2. Hora del día: se refiere a las horas de la mañana o a las de la tarde.
- 4. Manejo poscosecha:
 - 4.1. Selección: eliminar las partes dañadas o que no constituyen la droga vegetal.
 - 4.2. Lavado y desinfección: lavado con agua potable y desinfección, fundamentalmente, con una solución autorizada por la Organización Mundial de la Salud para obtener una droga vegetal apta microbiológicamente.
 - 4.3. Secado: a la temperatura adecuada.
 - 4.4. Envasado: en materiales adecuados para el mantenimiento de su calidad.
 - 4.5. Almacenamiento: en locales adecuados.
- 5. Control de calidad de las drogas vegetales: determinación de las especificaciones de calidad que posibilitan la estandarización de la droga vegetal y su comercialización:
 - 5.1. Parámetros macromorfológicos, micromorfológicos y sensoriales.
 - 5.2. Parámetros físico-químicos:
 - 5.2.1. Determinación de materia orgánica extraña.
 - 5.2.2. Determinación de materia inorgánica extraña.
 - 5.2.3. Determinación de humedad.
 - 5.2.4. Determinación de cenizas.
 - 5.2.5. Determinación de sustancias extraíbles.
 - 5.2.6. Determinación de principios activos.
 - 5.3. Establecimiento de las normas de calidad.

Bibliografía recomendada

- Acosta de la Luz Lérica, L. (2010). *Plantas medicinales. Guía de buenas prácticas agrícolas*. La Habana: Biblioteca de la Asociación Cubana de Técnicos Agrícolas y Forestales.
- Acosta de la Luz Lérica, L. Rodríguez Ferradá, C. A. (2006). *Plantas medicinales. Bases para su producción sostenible*. La Habana: Agrinfor.

Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud (1995). *Código de prácticas de higiene para especias y plantas aromáticas desecadas*. Codex Alimentarius. Roma, Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias. Documento del Codex Alimentarius CAC/RCP 42-1995.

Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud (2001). *Código internacional recomendado de prácticas-principios generales de higiene de los alimentos*. Codex Alimentarius. 2da ed. Roma, Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias. Documento Codex Alimentarius GL 33.

Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud (2001). *Codex Alimentarius. Directrices para la producción, elaboración, etiquetado y comercialización de alimentos producidos orgánicamente*. Roma, Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias. Documento Codex Alimentarius GL 32-1999, Rev. 1-2001.

Organización de Naciones Unidas (2011). Protocolo de Nagoya sobre acceso a los recursos genéticos y participación justa y equitativa en los beneficios que se deriven de su utilización al Convenio sobre la Diversidad Biológica. Secretaría del Convenio sobre Diversidad Biológica. Disponible en: <https://www.cbd.int/abs/nagoya-protocol/signatories/default.shtml>

Organización Mundial de la Salud (1998). *Quality control methods for medicinal plant materials*. England: WHO. NLM Classification: QV 766.

Organización Mundial de la Salud (2003). *Directrices de la Organización Mundial de la Salud. Buenas prácticas agrícolas y de recolección de plantas medicinales*. Ginebra.

Osorio Durango, J. E. (2014). *Farmacognosia*. Colombia: Universidad de Antioquia.



Anexo 4.

Estudios químicos-farmacéuticos. Etapa 3 de esta guía

Dulce M. Soler Roger y Nilia de la Paz Martín Viana

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud existen muchas razones para llevar a cabo la investigación de nuevos fitomedicamentos, por lo que desde 1991 ha elaborado y publicado una serie de directrices técnicas para la regulación de los fitomedicamentos. Sin embargo, estas directrices todavía no son suficientes para enfrentar los retos en la investigación y evaluación de estos productos en lo referente a los estudios químicos-farmacéuticos.

Los fitomedicamentos son preparados estandarizados a base de hierbas que consisten en mezclas complejas de una o más plantas, que contienen como ingredientes activos un complejo de metabolitos que se han extraído por diferentes métodos, más ciertos excipientes, es decir, disolventes, diluyentes o conservantes.

En comparación con las drogas sintéticas bien definidas, las plantas medicinales exhiben algunas diferencias marcadas:

- Los principios activos son frecuentemente desconocidos.
- La estandarización, la estabilidad y el control de calidad son factibles, pero no fáciles.
- La disponibilidad y calidad de las materias primas son frecuentemente problemáticas.
- Los estudios clínicos controlados, aleatorizados y enmascarados a para demostrar su eficacia y seguridad son insuficientes.

Sin embargo, cada día se profundiza más en diferentes métodos técnicos y científicos para encontrar una adecuada respuesta sobre la calidad que debe tener este tipo de medicamentos.

A continuación se presentan diferentes métodos utilizados para el tratamiento químico-farmacéutico de este tipo de medicamento natural de origen vegetal.

Extracción

La extracción es el primer paso crucial en el análisis de las plantas medicinales, ya que es necesario extraer los componentes químicos deseados de los materiales vegetales para su separación y caracterización. La operación básica incluye etapas tales como prelavado, secado de materiales vegetales, molienda para obtener una muestra homogénea y, a menudo, mejorar la cinética de extracción analítica y también aumentar el contacto de la superficie de la muestra con el sistema disolvente. Se deben tomar medidas adecuadas para asegurar que los componentes activos potenciales no se pierdan, distorsionen o destruyan durante la preparación del extracto de las muestras de plantas.

Este paso hace posibles los procesos de flujo descendente, incluyendo la identificación, aislamiento y caracterización de componentes bioactivos. Existen varias técnicas de extracción que se utilizan comúnmente, como la decocción, la destilación con vapor, la extracción con disolventes (maceración y lixiviación), la extracción por soplado, la extracción asistida por ultrasonido, la extracción con disolvente a presión asistida por microondas y las combinaciones de dos o más de estas técnicas.

De acuerdo con lo regulado por la *Food and Drug Administration*, al finalizar el estudio de extracción se deben tener datos de cada paso del proceso (por ejemplo, pulverización, decocción, expresión, extracción acuosa o etanol), la cantidad de materia prima botánica, disolventes, temperatura y tiempo para la extracción o secado y controles del proceso. Debe indicarse el rendimiento del proceso, expresado como la cantidad de la materia prima botánica original relativa a la cantidad del extracto. Si se introduce más de una materia prima botánica para producir una sustancia con varias plantas, se debe proporcionar la cantidad de cada materia prima y la secuencia de adición, mezcla, molienda o extracción.

Marcador químico (activo y analítico)

Los compuestos marcadores son los que se encuentran naturalmente en el material y que se seleccionan para una atención especial (con fines de identificación o normalización).

La *European Medicines Agency* define los marcadores químicos como constituyentes o grupos de constituyentes químicos de un medicamento a base de plantas que son de interés para fines de control de calidad, independientemente de si poseen alguna actividad terapéutica. Idealmente, los marcadores químicos deben ser componentes únicos que contribuyan a los efectos terapéuticos de un fitomedicamento. Como solo se ha demostrado que un pequeño número de compuestos químicos tienen acciones farmacológicas claras, otros componentes químicos también se usan como marcadores. La cantidad de un marcador químico puede ser un indicador de la calidad de un fitomedicamento.

La estandarización basada en un solo marcador químico o un pequeño número de marcadores químicos o clases de compuestos, sirve principalmente para promover el control de calidad y la consistencia de lote a lote, dada por la identidad botánica correcta y la parte utilizada de la planta, cultivada en condiciones apropiadas, cosechada apropiadamente, de acuerdo a su estado de desarrollo con un manejo y procesamiento adecuados.

No obstante a lo anterior, el grupo de trabajo para esta guía preconiza que el indicador de calidad de este tipo de producto debe ser un marcador activo, para garantizar la consistencia terapéutica.

Desde la cosecha hasta la fabricación, los marcadores químicos desempeñan una función crucial en la evaluación de la calidad de las hierbas medicinales. Por otra parte, el estudio de marcadores químicos es aplicable a muchas áreas de investigación, incluyendo autenticación de especies, búsqueda de nuevos recursos o sustitutos de materias primas, optimización de métodos de extracción y purificación, elucidación de estructuras y determinación de pureza. Las investigaciones sistemáticas que utilizan marcadores químicos pueden conducir a descubrimientos y desarrollo de nuevos fármacos.

La guía para la industria de la *Food and Drug Administration: Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics* se ocupa de los tipos de métodos analíticos utilizados para evaluar la identidad, la fuerza, la calidad, la pureza y la potencia de las sustancias y los productos farmacológicos. Las pruebas deben realizarse y describirse con suficiente detalle para que puedan ser reproducidas en otro laboratorio por un analista cualificado diferente. Y considera cómo seleccionar, interpretar y presentar los datos recopilados de los métodos analíticos. La Organización Mundial de la Salud, desde 1998, ha publicado los métodos de control de la calidad de los materiales vegetales medicinales para apoyar a los Estados miembros en el establecimiento de normas y especificaciones de calidad de los materiales fitoterápicos, dentro del contexto general de aseguramiento de la calidad y control de las hierbas medicinales.

Diseño y desarrollo de la forma farmacéutica

La industria farmacéutica se beneficia del uso medicinal de las plantas, que deben su mayor valor terapéutico a la actividad sinérgica de sus componentes (polifenoles, aceites esenciales, entre otros), sin embargo, su complejidad química trae consigo una biodisponibilidad oral pobre y errática.

Previo al diseño y desarrollo de la forma farmacéutica, se debe realizar el estudio de preformulación. Este estudio se basa en el conocimiento de los productos farmacéuticos físicos, el estudio de los principios físico-químicos, la biofarmacéutica y el estudio de la influencia de la formulación en la disponibilidad terapéutica de un fármaco. El concepto de preformulación impone principios científicos y fundamentos en el proceso de desarrollo de la formulación para minimizar los efectos de ensayo y error. Ahora es una parte integral del requisito oficial de los nuevos fármacos introducidos y nuevas aplicaciones de fármacos.

El diseño inteligente de la preformulación es una etapa importante en el proceso de desarrollo del producto. Mediante la aplicación de tecnologías avanzadas en este campo se logra su objetivo más fácil y los resultados finales esperados son más precisos. Se deben utilizar de manera eficaz y significativa estas tecnologías avanzadas en el estudio de la investigación de la preformulación para satisfacer la eficacia del costo y del tiempo, y asegurar la calidad de un producto final. Los software basados en el diseño factorial y los métodos de redes neuronales artificiales disponibles para la investigación de preformulación son herramientas generosas que ofrecen un instrumento útil al científico de preformulación para llevar a cabo su trabajo de manera eficiente. Los objetivos principales de la preformulación son: establecer los parámetros físico-químicos requeridos del nuevo fármaco, determinar el perfil de velocidad cinética, establecer las características físicas del fármaco y evaluar la compatibilidad del fármaco con los excipientes comúnmente usados.

En las formas de dosificación convencionales solo una pequeña cantidad de la dosis administrada alcanza el sitio de acción terapéutico. Se necesita la aplicación de nuevas estrategias de formulación encaminadas al diseño de nuevos fitomedicamentos eficaces. Actualmente la aplicación de la nanotecnología en la industria farmacéutica permite obtener sistemas novedosos de liberación de fármacos. Los nanosoportes tienen el potencial de incrementar la solubilidad, mejorar la biodisponibilidad, lograr una liberación controlada y tienen la capacidad de dirigir la entrega del fármaco de forma precisa en el sitio de acción, como consecuencia, la cantidad de material requerida para ejercer un efecto específico es mucho menor. Este aspecto es muy importante cuando se trata de fitomoléculas que son costosas. Esto último, sumado a la posibilidad de mejorar la eficacia de los productos, aumenta el valor agregado de los fitomedicamentos como estrategia terapéutica.

Ser económico en términos de tiempo, esfuerzo y dinero, y localizar el “mejor” bajo los objetivos de la competencia, la ciencia del diseño de experimentos se ha convertido en una característica habitual en las investigaciones. Durante décadas, el diseño de experimentos se ha aplicado en el desarrollo y optimización de productos o procesos farmacéuticos. En los últimos 30 años varios científicos farmacéuticos han llevado a cabo un trabajo extensivo que utiliza la metodología de superficie de respuesta que incluye diversos tipos de “diseños estadísticos”.

La teoría de las redes neurales artificiales ofrece una nueva dimensión al estudio de los sistemas farmacéuticos debido a sus ventajas únicas, como la capacidad de procesamiento no lineal y la capacidad de modelar sistemas poco conocidos.

En toda la etapa de preformulación y formulación se deben tener en cuenta los nuevos conocimientos que puedan fortalecer el enfoque integral del ciclo de investigación-desarrollo de nuevos fitomedica-

mentos a partir de este tipo de sistema novedoso, dirigido y oportuno, para mejorar la efectividad de las fitomoléculas, ampliando su rango de aplicación y asegurando una dosis óptima. De esta forma se puede perfeccionar la relación costo-efectividad del desarrollo de fitomedicamento, en comparación con otras formas convencionales de liberación.

La estrategia de asimilar y aplicar la nanotecnología, como una tecnología de avanzada, es de gran impacto, porque estos sistemas nanoestructurados (nanopartículas poliméricas y nanocápsulas, liposomas, nanopartículas de lípidos sólidos, fitosomas y nanoemulsión, entre otras) potencian la acción de los compuestos activos, promueven la liberación sostenida en tejidos y órganos específicos, reducen la dosis requerida y los efectos secundarios, y mejoran la biodisponibilidad de forma general. Las nuevas formulaciones a base de hierbas como liposomas, fitosomas, microesferas de etosomas, nanocápsulas, transferosomas, nanopartículas poliméricas y nanoemulsiones se han reportado usando extractos bioactivos y de plantas.

Escalado piloto y estudios de estabilidad

El escalado se define generalmente como el proceso de aumentar el tamaño del lote. La escalabilidad de un proceso también puede ser definida como un procedimiento para aplicar el mismo proceso a diferentes volúmenes de salida. En general para formas de dosis sólidas son aceptables como representativos los lotes pilotos de escala correspondiente a 1/10 del tamaño de producción o de 100 000 tabletas o cápsulas, cuando es mayor.

En la industria farmacéutica los estudios de escalado son cruciales para el éxito de la transferencia de tecnología desde el desarrollo a la fabricación, hasta fases críticas de producción del ingrediente farmacéutico activo hasta el producto final. La transformación de la producción de la escala de laboratorio en la fase de investigación-desarrollo a la industrial es esencial para tener una escala de lote intermedio, en la que se determinan los efectos de la escala en la calidad de la producción y las características del proceso. Esto se logra con el escalado piloto, que es la fabricación del producto farmacéutico mediante un procedimiento totalmente representativo y simulando al de una escala industrial completa. Mediante la realización de un estudio de planta piloto se pueden evaluar los resultados de los estudios de laboratorio y optimizar aún más el proceso y las características del producto, tomando así una decisión sobre cómo proceder en una producción a gran escala. Esta escala también hace posible la producción de suficiente producto para pruebas clínicas y muestras para comercialización. La extensa revisión realizada por Levin en el tema del escalado de los procesos farmacéuticos, constituyen una guía imprescindible para abordar estos estudios con rigor científico.

En el proceso de investigación-desarrollo el escalado piloto se realiza para obtener lotes que se van a utilizar en los ensayos clínicos en fase III, aunque puede hacerse en etapas más tempranas, por ejemplo, para su uso en estudios en fase II, sí se tiene evidencias preclínicas y clínicas que indican que el producto puede mostrar eficacia.

El escalado industrial del producto debe realizarse durante la realización del ensayo clínico en fase III o cuando este termine, siempre que los resultados sean satisfactorios, ya que deben presentarse evidencias de su realización al solicitar el registro sanitario a la agencia reguladora de medicamentos.

Particularmente en Cuba, la Regulación 23-00. "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos", del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, establece el número de lotes pilotos que se deben considerar en los estudios de estabilidad (aunque también pueden realizarse con lotes industriales), estos deben tener

la misma formulación, proceso de fabricación y condiciones de envase que se propone para circular en el mercado, siempre que sea posible deben estar fabricados con diferentes lotes de los principios activos y deben ser representativos del proceso productivo, por lo que se resalta que deben ser a escala piloto o industrial. Esto es válido tanto para la solicitud de inscripción en el registro, como para la solicitud de modificación de registro por cambios mayores en la formulación o de envase.

En el caso de la solicitud de renovación o modificación de registro para la aprobación del periodo de validez definitivo, si es una condición obligatoria que estos estudios se ejecuten con lotes industriales.

El establecimiento de las especificaciones de calidad, así como de la fecha de vencimiento en determinadas condiciones de almacenamiento se realiza mediante los estudios de estabilidad. La Regulación 23-00 del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, expresa que es responsabilidad del fabricante, como parte del desarrollo de un producto farmacéutico, diseñar y realizar estudios de estabilidad adecuados que permitan obtener una información segura y que demuestren cómo varía su calidad con una formulación y un envase determinado durante el tiempo y bajo la influencia de las condiciones de almacenamiento a que es sometido.

Esta regulación se ajusta a lo establecido en las guías de la *International Conference of Harmonization* (ICH) y de la Organización Mundial de la Salud, por lo que se aceptan estudios de estabilidad realizados de acuerdo con los requisitos establecidos en esas guías.

Es imprescindible tener en cuenta en el protocolo de investigación para los estudios de estabilidad acelerada y de vida de estante, las condiciones de temperatura y humedad del ensayo, de acuerdo con la zona climática del país, en el caso de Cuba corresponde la IV, el número de lotes, la frecuencia de análisis, así como los índices, que como mínimo deben estudiarse en cada forma farmacéutica. Para la interpretación de los resultados se deben emplear métodos estadísticos.

Al concluir estos estudios, de acuerdo con los indicadores evaluados y los resultados obtenidos, se establecen las especificaciones de calidad del ingrediente farmacéutico activo y el producto terminado, al igual que el periodo de validez en las condiciones de almacenamiento evaluadas y seleccionadas como las mejores.

La Regulación 23-00 establece que el periodo de validez siempre se determina en relación con las condiciones de almacenamiento. Si los lotes del producto presentan diferentes perfiles de estabilidad, la propuesta de periodo de validez debe basarse en los resultados del lote menos estable, a menos que existan razones justificadas para otra cosa. Para establecer el periodo de validez se evalúan todos los resultados de los estudios de estabilidad acelerada y de vida de estante, que cubren las características de calidad físicas, químicas, biológicas y biofarmacéuticas.

Bibliografía recomendada

Para extracción

Food and Drug Administration (2015). *Draft Guidance for Industry: Botanical Drug Development*.

Ong, E. S. (2004). Extraction methods and chemical standardization of botanicals and herbal preparations. *J. Chromatography*, B, 23-33.

Starmans, D. A., Nijhuis, H. H. (1996). Extraction of secondary metabolites from plant material: A review. *Trends in Food Sci and Tech*, 191-197.

Toma, M. *et al.* (2001). Investigation of the effects of ultrasound on vegetal tissues during solvent extraction. *Ultrasound Sonochem*, 137-142.

Yang, L. *et al.* (2004). Microwave-assisted extraction technology: A review. *J. Guangzhou U*, 519-522.

Para marcador activo

- European Medicines Agency (2008). Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003211.pdf
- Food and Drug Administration (2015). *Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics, Guidance for Industry*. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Pharmaceutical Quality/CMC. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm386366.pdf>
- International Conference on Harmonization (2005). *Validation of Analytical Procedures: text and methodology*. ICH Q2 (r1).
- World Health Organization (1993). *Regional Office for the Western Pacific. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines*. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific.
- World Health Organization (1998). *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva: WHO.
- World Health Organization (1998). Regulatory situation of herbal medicines: a worldwide review. Geneva: WHO. Unpublished document WHO/TRM/98.1; available on request from Traditional.
- World Health Organization (1999). *WHO monographs on selected medicinal plants*. Vol. I. Geneva: WHO.

Para diseño y desarrollo de formas farmacéutica

- Banker, G. S., Rhodes, Ch. T. (2005). Pre-formulation. En: *Modern pharmaceuticals*. Fourth Edition. Revised and Expanded. New York: Marcel D. Inc. Basel, pp. 167-185.
- Lewis, G. A., Mathieu, D. (1999). *Pharmaceutical Experimental Design*. New York: Marcel Dekker, Inc., pp. 2, 80, 186 y 487-489.
- Patel, A. D., Mehta, T. J., Patel, N. M. (2012). *Artificial Neural Network in Pharmaceutical Research*. New Prospect Editorial-LAP Lambert Academic Publishing.
- Sharma, M. (2014). Applications of nanotechnology based dosage forms for delivery of herbal drugs. *Res Rev J Pharm Nanotechnol*, 2, 23-30.

Para escalado piloto y estudios de estabilidad

- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (2000). Regulación 23. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. Disponible en: http://www.cecmad.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/1992-2000/Reg/Reg_23-00.pdf
- International Conference on Harmonization (1993). *Stability testing of new drug substance and products*. ICH Harmonised Tripartite Guideline. USA-UE-JAPAN.
- International Conference on Harmonization (1995). Annex to ICH/CPMP note for guidance on Stability testing of new drug active substances and medicinal products. (CPMP/ICH/380/95): Maximum shelf-life for sterile products after first opening or following reconstitution. Londres.
- International Conference on Harmonization (1995). *Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms*. ICH Harmonised Tripartite Guideline. CPMP/ICH/280/95.
- International Conference on Harmonization (1996). *Extension, of the International Tripartite Guideline for Stability testing of new drug substance and products to countries of Climate Zone III and IV*. ICH Harmonised Tripartite Guideline. USA-UE-JAPAN.
- International Conference on Harmonization (1996). *Stability testing: Photo Stability testing of new drug substance and products*. ICH Harmonised Tripartite Guideline. USA-UE-JAPAN.
- International Conference on Harmonization (1996). *Stability testing for new dosage forms*. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- International Conference on Harmonization (1996). *Stability testing of existing active substances and related finished products*. ICH Harmonised Tripartite Guideline. CPMP/QWP/556/96.

- International Conference on Harmonization (1997). Annex to ICH/CPMP Note for guidance on Stability testing of new drug active substances and products. (CPMP/ICH/380/95): Reduced stability testing Bracketing and matrixing. Londres.
- Koletti, A. E., Assimopoulou A. N. (2016). Scale up from laboratory to manufacturing of pharmaceuticals. *Planta Med*, 82(S 01), S1-S381. DOI: 10.1055/s-0036-1597058.
- Levin, M. (2005). How to scale up scientifically: scaling up manufacturing process. *Pharm Technol*, 3, 4s-12s.
- Levin, M. (2011). *Pharmaceutical process scale up*. 3rd edition. New York: Informa Healthcare.
- World Health Organization (1996). *Guidelines for Stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substance in conventional dosage forms*. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-four Report. WHO Technical Report Series No. 863. Ginebra, Suiza.
- World Health Organization (1996). *Stability of Drug Dosage Forms*. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-first Report. WHO Technical Report Series No. 790. Ginebra, Suiza.
- World Health Organization (1996). *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. WHO Technical Report Series, No. 863-Thirty-fourth Report.



Anexo 5.

Estudios farmacológicos. Etapa 3 de esta guía

Evangelina Marrero Faz, Milagros T. García Mesa y Roberto Menéndez Soto del Valle

Los productos derivados de plantas, al estar constituidos generalmente por mezclas complejas de fitocomponentes, pueden tener efectos farmacológicos diversos, lo que implica la necesidad de utilizar una metodología de investigación apropiada para garantizar que los estudios farmacológicos no clínicos aporten la fundamentación científica que justifique suficientemente la continuidad del proceso de desarrollo hasta llegar a una etapa clínica exitosa y por ende de un fitomedicamento para el tratamiento de determinado problema de salud. Para lograr esto es necesario que los protocolos de investigación tomen en consideración los siguientes aspectos.

1. Modelos experimentales de enfermedad

1.1. Selección:

1.1.1. Son seleccionados los modelos que reproducen total o parcialmente los cambios bioquímicos, fisiológicos, conductuales, entre otros, que se asocian a la enfermedad para cuyo tratamiento se pretende desarrollar un fitofármaco. Estos modelos deben remedar, en la medida de lo posible, los cambios que ocurren en el ser humano ante el padecimiento de la enfermedad.

1.1.2. Por esta razón, su reproducibilidad, especificidad para la enfermedad, sensibilidad en los parámetros a medir para identificar la eficacia de los productos bajo ensayo y las probables limitaciones para extrapolar los resultados experimentales a lo que pudiera suceder con los seres humanos, se deben haber validado previamente. Estos criterios deben ser sustentados por la literatura científica consultada ya que la selección del o de los modelos experimentales y la interpretación de sus resultados son de extrema importancia para el desarrollo y continuidad del proyecto.

Un ejemplo es la posibilidad de inducir alteraciones típicas de la diabetes mellitus en ratas mediante el tratamiento con estreptozotocina y su utilidad para investigar la actividad hipoglucemiante de un producto.

1.1.3. En el desarrollo de esta etapa pueden ser seleccionados más de un modelo experimental. En este sentido existen modelos experimentales que solo remedan parcialmente los hallazgos fisiopatológicos de la enfermedad en seres humanos, hecho que se puede observar muy comúnmente en enfermedades crónicas en que se ponen de manifiesto varios mecanismos que en su conjunto conducen a su aparición. En estos casos es recomendable estudios de eficacia comparada entre los varios modelos farmacológicos seleccionados.

Existen casos que pueden tomarse a manera de ejemplo:

- Ejemplo 1: cuando se pretende estudiar los efectos citoprotectores sobre la mucosa gástrica de un producto (o efecto antiulceroso), ya que existen varios modelos cuyo

mecanismo de acción desencadenante depende de agente inductor. Así, es recomendable el estudio en modelos de úlceras inducidas por etanol, por antiinflamatorios no esteroideos, por ácido acético, entre otros.

- Ejemplo 2: el caso de la enfermedad de Alzheimer, patología que por tener una fisiopatología tan compleja conmina al estudio en varios modelos farmacológicos. De este modo es recomendable el uso del modelo de amnesia por escopolamina, déficit de aprendizaje y memoria por estreptozotocina, cloruro de aluminio, entre otros.
- Ejemplo 3: cuando se pretende investigar la utilidad de un producto para el tratamiento de un síndrome como es el caso del síndrome metabólico. Este, al tratarse de una patología en que confluye más de una enfermedad, requiere del empleo de varios modelos experimentales.

1.2. Animal:

1.2.1. Puede ser rata, ratón, conejo, cobayo, perro o gato. Se selecciona la especie de animal de experimentación que ha demostrado ser apropiada para reproducir las características de la enfermedad total o parcialmente y detectar el efecto farmacológico de interés, lo que depende de las similitudes de la especie animal con el ser humano respecto a receptores celulares, sistemas enzimáticos cuya modulación puede llevar al efecto farmacológico:

- Ejemplo 1: la utilización de cobayos para evaluar actividad broncodilatadora porque los receptores de sus vías aéreas responden de manera similar a las de los seres humanos ante la estimulación colinérgica y adrenérgica.
- Ejemplo 2: la utilización de conejos para evaluar la actividad hipolipemiente porque el metabolismo de los lípidos y, por ende, su perfil lipídico, se asemeja al de los seres humanos. Así, el consumo con dietas específicas enriquecidas de colesterol durante tres meses, pueden remedar las anomalías del perfil lipídico que se presentan en hipercolesterolemia según la clasificación de Frederickson, modificada por la Organización Mundial de la Salud. Incluso pueden formarse placas en la aorta con cierta similitud a la placa aterosclerótica humana.

1.2.2. Dentro de la especie algunas variables como el sexo, la edad y el peso pueden influir en la susceptibilidad a desarrollar el modelo experimental, por ejemplo: rata Wistar o Sprague-Dawley. Por esto las características de los animales de experimentación a emplear deben ser seleccionadas en base a la información existente en la literatura sobre el modelo experimental en cuestión. Ejemplo: el protocolo puede decir: “se utilizarán ratas Wistar machos, adultos, con peso entre 250 g y 350 g”.

1.3. Procedencia y condiciones de vida de los animales:

Los factores ambientales y de alimentación también tienen influencia crucial en los resultados, por tanto:

1.3.1. Los animales deben ser adquiridos de instituciones que posean las condiciones de proveer animales de experimentación con calidad. Por ejemplo, el Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) en Cuba.

1.3.2. Una vez adquiridos los animales deben ser mantenidos en locales que garanticen condiciones de vida similares a las anteriores en cuanto a alimentación, limpieza, suministro de agua, temperatura, iluminación y otras de acuerdo con los requerimientos de la especie.

1.3.3. Se define el tipo de jaula en que permanecerán y si estarán solos o en grupo y el número de animales por grupo, en dependencia de la especie y el tipo de estudio que se realizará. Por

ejemplo, para la investigación de actividad diurética, los animales, usualmente ratas, deben permanecer en jaulas metabólicas que permiten la separación de las excretas.

- 1.3.4. Deben ser utilizados para la investigación después de al menos dos semanas de adaptación a las nuevas condiciones.

2. Sistemas de ensayo

- 2.1. La investigación farmacodinámica no solo implica la experimentación en animales vivos (*in vivo*) a los que se les administra el producto en estudio. También se realizan estudios *ex vivo* con órganos aislados, tejidos, células, cultivos de células o elementos subcelulares de animales tratados y estudios *in vitro* con órganos aislados, tejidos, células, cultivos de células o elementos subcelulares que son expuestos al producto en estudio en un tubo de ensayo, un baño de órgano aislado, una placa de Petri u otro utensilio de laboratorio.
- 2.2. Tanto los estudios *in vivo* como los *in vitro* tienen ventajas y desventajas. Los primeros tienen la ventaja de que en el resultado del experimento está presente la influencia del metabolismo de algunos de los componentes del producto herbario, transformándolos en farmacológicamente activos o inactivándolos, de manera que se ponga de manifiesto el efecto farmacológico real del producto. El inconveniente radica en que generalmente requieren al menos de cinco a 10 animales por cada situación experimental (diferentes dosis del producto, control negativo y control positivo) en dependencia del modelo, lo que encarece su realización.
- 2.3. Los estudios *in vitro* tienen la ventaja de que son mucho menos costosos, pero no tienen en cuenta el factor del metabolismo, aunque se pueden utilizar algunos diseños experimentales en los que se puede obviar esta desventaja y, en general, siempre que sea posible, se puede incluir el protocolo la realización estudios *in vitro*, que dan una orientación inicial sobre las potencialidades farmacológicas del producto y la realización posterior de estudios *ex vivo* o *in vivo* para comprobación de estas.
- 2.4. Los estudios *ex vivo* permiten investigar los efectos de productos tras el tratamiento. Estos estudios poseen las ventajas de los modelos *in vivo* y soslayan las limitaciones de los modelo *in vitro* relacionadas con los efectos de absorción, distribución, metabolismo y absorción. De manera general se realizan en órganos (homogéneos o fracciones subcelulares), diferentes fluidos y hasta preparaciones de células aisladas y posteriormente cultivadas obtenidas del animal íntegro tras el tratamiento. Este tipo de diseño experimental permite la obtención de las preparaciones a partir de animales sanos o enfermos tratados con el producto y no tratados. Por otra parte protegen el utilizar animales enteros y cumple el requisito de la protección de estos exigidos por la ética de investigación en animales.

Un ejemplo de cómo realizar un estudio mediante el empleo de modelos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* está en la manera en que puede investigarse el efecto antiagregante plaquetario de un producto. Así, este efecto puede estudiarse investigando el efecto antiagregante *in vitro* adicionando directamente al plasma rico en plaquetas diferentes concentraciones del producto a evaluar. Posteriormente se pueden investigar los efectos del producto administrado estudiando la agregación plaquetaria ante diferentes estímulos a partir del plasma rico en plaquetas obtenido de animales tratados. Finalmente, estos estudios pueden ser seguidos de estudios de agregación plaquetaria *in vivo* y trombosis. También puede investigarse mediante estudios *ex vivo* la agregación plaquetaria en un estado fisiopatológico aislando el plasma rico en plaquetas de animales enfermos (por ejemplo, un animal al que se ha inducido diabetes) tratados y no tratados y estudiando la susceptibilidad

a la agregación plaquetaria ante varios estímulos. Basado en lo anteriormente planteado deben ser bien fundamentados los detalles de los sistemas de ensayo que serán ejecutados.

3. Requerimientos para la ejecución de los ensayos

- 3.1. Cada tipo de ensayo tiene requerimientos específicos relacionados con las características propias del nivel de organización celular y si el modelo experimental es *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En todos los casos se aplican los elementos expresados en la sección 1.1.
Por ejemplo: cuando se va a utilizar la sangre y sus componentes en el protocolo de investigación se debe hacer una descripción detallada de la forma de obtener la muestra de sangre, su fuente (especie de animal de experimentación o humanos); la metodología que se va a utilizar para obtener sus componentes, el tipo de anticoagulante a emplear para la obtención de plasma, cuando proceda y las medidas para asegurar la calidad de las muestras.
- 3.2. En los diseños de los estudios *in vitro* y *ex vivo* es importante tomar en cuenta y describir las características de las soluciones fisiológicas o medios de cultivo que se emplearán (pH y composición), así como la temperatura en que se mantendrán los sistemas y que serán los requeridos para mantener su funcionalidad.
- 3.3. La repetibilidad del efecto farmacológico en los estudios *in vitro* se demuestra mediante la exposición de porciones iguales del material biológico (por duplicado o triplicado) a igual concentración del producto en estudio. En los estudios *in vivo* y *ex vivo*, esto se garantiza mediante la utilización de un número de animales apropiado de acuerdo con la reproducibilidad del modelo.
- 3.4. En todo tipo de ensayo incluido en el protocolo de investigación debe especificarse la variable de respuesta, el método a emplear para su determinación y la forma en que se expresarán los resultados.

4. Administración del producto

Las investigaciones farmacodinámicas pueden aportar información sobre la existencia de una relación lineal entre la concentración (*in vitro*) o dosis (*ex vivo* e *in vivo*) del producto y la magnitud del efecto farmacológico, como medida de que existe una relación causal entre ambos y, por tanto, se pueden manipular las dosis para obtener los resultados terapéuticos deseados. A dosis mayores la pendiente empieza a decrecer hasta que la curva se vuelve asintótica a un valor máximo de la respuesta (Emáx). De este modo, a partir de la curva dosis-respuesta se determinan dos parámetros farmacológicos importantes en la caracterización del producto; la eficacia que se refiere al efecto máximo (Emáx), y la potencia relacionada con la concentración necesaria para alcanzar el 50 % del máximo efecto generado (CE50 y DE50 *in vitro* y *ex vivo/in vivo*, respectivamente). Estos parámetros son necesarios para determinar a nivel preclínico la ventana terapéutica, parámetro relacionado con la concentración máxima efectiva (no tóxica) y la concentración mínima efectiva y el índice terapéutico, que es una medida relativa a la seguridad/toxicidad de un fármaco y se determina calculando el cociente entre la dosis tóxica media (dosis que provoca efectos tóxicos en el 50 % de los sujetos) y la dosis eficaz media.

- 4.1. Para poder obtener esta información es necesario evaluar diferentes concentraciones o dosis (según el tipo de ensayo) del producto. En ocasiones es difícil demostrar una relación lineal entre dosis y efecto cuando se evalúan productos herbarios en animales totales, en esos casos la meta es identificar las dosis más bajas que muestran el efecto farmacológico.

4.2. En el protocolo de investigación deben describirse las concentraciones o dosis que se evaluarán, el cálculo de estas, su expresión (por ejemplo: mg de sólidos torales/mL o mg de polvo seco/kg de peso corporal) y el volumen del producto añadido al medio de incubación del órgano, tejido, suspensión celular, entre otros, o administrado al animal de experimentación y medio utilizado para su disolución (agua, solución salina tampón, entre otros). En el caso de los ensayos *in vitro* no suelen usarse volúmenes que superen el 10 % del total del medio de incubación.

5. Grupos control

- 5.1. Es esencial que todos los experimentos, independientemente del tipo de ensayo, incluyan un grupo control negativo (solo con el vehículo del producto en estudio) y un grupo control positivo (con un fármaco de referencia). El primero permite demostrar la reproducibilidad del modelo experimental y el segundo permite demostrar la sensibilidad del modelo a fármacos de referencia en las condiciones experimentales empleadas. El fármaco de referencia, siempre que sea posible, debe ser el que se utilizará en los ensayos clínicos como grupo control.
- 5.2. La comparación de los resultados en presencia del producto de ensayo a diferentes concentraciones o dosis, según el sistema de ensayo, con el control negativo permite demostrar su efecto farmacológico sobre las variables de respuesta específicas del modelo experimental.
- 5.3. La comparación de los resultados en presencia del producto de ensayo a diferentes concentraciones o dosis, según el sistema de ensayo, con los del control positivo permite demostrar su cercanía o no al efecto de este.

Bibliografía recomendada

- Benavides, F., Guenet, J. L. (2001). Modelos murinos de enfermedades humanas. *Medicina*, 61, 215-231.
- Furones-Mourelle, J. A. (2002). Bases científicas para el desarrollo y la utilización de los medicamentos. En: Morón, F., Levi, M. (coordinadores). *Farmacología general*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 9-21.
- Victoria Amador, M. C., Norón Rodríguez, F. J. (2010). Bioética en experimentación animal para validar usos de plantas medicinales en el Laboratorio Central de Farmacología. *Rev Cubana Plant Med*, 16(3).
- Vogel, H. G. (2002). *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. 2ª ed. Berlin: Springer.

Anexo 6.

Estudios toxicológicos preclínicos.

Etapa 3 de esta guía

Idania Rodeiro Guerra

Los requisitos acerca del diseño y conducción de los *estudios toxicológicos* durante la evaluación preclínica de los medicamentos de origen natural se han definido armonizando los criterios de la agencia reguladora de medicamentos cubana (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos) y de las agencias internacionales, de forma tal que durante el desarrollo preclínico de los nuevos candidatos se garanticen resultados confiables y reproducibles. En esta etapa de trabajo se recomienda que se empleen baterías de ensayos tanto *in vitro* como *in vivo* que permitan abarcar diferentes dianas de toxicidad, y por esto aportar suficiente información, desde la toxicidad intrínseca de la sustancia hasta la identificación de los posibles efectos tóxicos a nivel celular, molecular y de organismo.

De manera general, las normas y procedimientos recomendados y establecidos para esto pueden ser encontrados en la Regulación No. 28-02 del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos acerca de las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de origen natural de uso humano. Por lo que esta propuesta responde a los criterios establecidos en esa regulación vigente y tiene como objetivo contribuir a enriquecerla y actualizarla, haciendo énfasis en aspectos de novedad y actualidad nacional e internacional como parte del desarrollo de los medicamentos naturales.

Estudios de citotoxicidad

En las regulaciones ya se ha referido el uso e introducción de los ensayos *in vitro* como parte de la batería de pruebas, y ya en esta guía esto es reforzado. Los estudios de toxicidad *in vitro*, permiten detectar alteraciones de las funciones celulares básicas debido a la exposición a un compuesto prueba que conlleve un daño celular. Estos ensayos emplean como modelos experimentales microorganismos, células y órganos aislados, cultivos primarios y líneas celulares.

La configuración de los modelos experimentales empleados *in vitro* para valorar la toxicidad de los compuestos se fundamenta en dos pilares básicos: el sustrato biológico y los indicadores de toxicidad. El sustrato es el material generalmente orgánico, vivo o no, sobre el que se aplica el xenobiótico. Los indicadores de toxicidad son los parámetros que se determinan para cuantificar las modificaciones producidas en la estructura o fisiología de los componentes del sustrato de ensayo.

Se recomienda, cuando se defina el empleo de estas metodologías, para conocer acerca del potencial tóxico de los productos realizar al menos dos ensayos de citotoxicidad que permitan evaluar la toxicidad a partir de criterios diferentes de daño. De manera general, los ensayos deben basarse en el hecho de que un compuesto citotóxico debe afectar al menos uno o más procesos implicados en la proliferación celular, como son la síntesis del ADN, el funcionamiento de los organelos, la integridad de la membrana celular o

la síntesis de las proteínas. Estas afectaciones conllevan a una disminución del crecimiento celular, lo que puede ser cuantificado emitiendo un criterio de viabilidad celular.

Ensayos toxicológicos *in vivo*

En esta etapa se incluyen los estudios de toxicología general y especial, los que deben ser conducidos según recomienda la regulación vigente del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, se debe tomar en consideración los aspectos que se resaltan en esa propuesta por la actualidad a lo que esto responde. Se hace énfasis en la introducción de los métodos alternativos en la evaluación toxicológica preclínica. Por ejemplo, al realizar el diseño experimental se recomienda una batería de pruebas racional que contribuya a evitar el uso indiscriminado de animales en la investigación y su sufrimiento. Resulta un hecho el empleo de las alternativas en la evaluación de la toxicidad a dosis únicas.

Además, se enfatiza en la incorporación de las nuevas tecnologías en la medida que esto se encuentre al alcance de la investigación.

Se refuerza que para el desarrollo y conducción de los estudios deben existir previamente establecidos y aprobados los "Procedimientos operacionales de trabajo". En estos se encuentran registradas las actividades relativas al trabajo en las áreas de experimentación animal, sus condiciones ambientales, los niveles de acceso a estas, el cuidado de los animales y su manipulación, las metodologías experimentales que deben ser empleadas en los estudios, el manejo y calibración de los equipos, los procedimientos relacionados con la obtención, el traslado, procesamiento y conservación de las muestras biológicas y los registros, almacenamiento y procesamiento de la información que se deriva de los ensayos toxicológicos realizados. Todos los estudios deben ser conducidos bajo el cumplimiento de normas para el cuidado y uso de los animales de laboratorio, y los principios éticos establecidos para esto.

El personal involucrado en el desarrollo y conducción de los estudios debe contar con la experiencia y calificación requerida, y esto se encuentra documentado en la unidad de garantía de la calidad de la institución ejecutora. Previo al desarrollo del estudio el personal debe tener conocimiento del protocolo de estudio.

En el caso de los estudios de dosis únicas, en el 2001 fue aprobado en la Comisión Europea que la determinación de la DL50 dejó de ser un requisito para registrar los medicamentos y en su lugar son recomendados los ensayos alternativos aceptados por esa agencia reguladora: el método de la dosis fijada, el método de las clases de toxicidad aguda y el método arriba y abajo. Estos criterios son de aceptación nacional como internacional.

Este anexo cuenta, además, con material bibliográfico a consultar que unido a la Regulación No. 28-02 del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, permite acometer el diseño y conducción de la batería de estudios toxicológicos preclínicos requeridos para llevar a cabo una adecuada evaluación de un producto natural en desarrollo.

Bibliografía recomendada

Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (2002). Regulación No. 28-02. Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de origen natural de uso humano. La Habana.

Draft Consensus Guideline (2008). *Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use S2(R1)*. Current Step 2 version dated March 6.

- Food and Drug Administration (2010). *Guidance for Industry. M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals*. Revisión 1.
- Food and Drug Administration (2011). *Guidance for Industry Reproductive and Developmental Toxicities — Integrating Study Results to Assess Concerns*.
- International Conference on Harmonization (2000). *Harmonised Tripartite Guideline. Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals S7A*. Current Step 4 version dated November 8.
- International Conference on Harmonization (2009). *Harmonised Tripartite Guideline. Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3(R2)*. Current Step 4 version dated June 11.
- Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (1997). *OECD Guideline For The Testing Of Chemicals. Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test*.
- Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (2001). *OECD Guideline For Testing Of Chemicals. Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure*.
- Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (2001). *OECD Guideline For Testing Of Chemicals. Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method*.
- Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (2008). *OECD Guidelines For The Testing Of Chemicals. Acute Oral Toxicity – Up-and-Down-Procedure (UDP)*.
- Racchi, M., Govoni, S., Lucchelli, A., Capone, L., Giovagnoni, E. (2016). Insights into the definition of terms in European medical device regulation. *Expert Review of Medical Devices*. DOI: 10.1080/17434440.2016.1224644. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17434440.2016.1224644>



ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Anexo 7.

Consideraciones sobre ensayos clínicos aplicables al desarrollo de un fitomedicamento en investigación.

Etapa 6 de esta guía

Alberto Inocente Hernández Rodríguez

El *ensayo clínico* puede definirse de diferentes formas según el fin propuesto. Si lo que se pretende es definirlo como una metodología de investigación, como es el caso para esta guía, entonces hay que plantear que constituye una herramienta científica metodológica que permite con su aplicación, evaluar el efecto/eficacia/efectividad o seguridad, así como la farmacocinética (depende de la fase del desarrollo del producto de investigación en que se encuentre) de una tecnología sanitaria que se pretende aplicar al ser humano, para esta guía esa tecnología es un fitomedicamento en investigación.

El ensayo clínico, como cualquier otra metodología de investigación, sea cuantitativa como esta o cualitativa, debe cumplir un grupo de requerimientos científicos-metodológicos, para que los resultados a que se arriben sean aceptados por cualquier evaluador crítico, como, por ejemplo, ser planificada, organizada a través de una estructura de protocolo como el que se propone en el anexo 8 de esta guía, con objetivos definidos, con una planificación estadística adecuada, como, por ejemplo, determinación del tamaño de muestra, definición de las pruebas estadísticas a utilizar, con un adecuado manejo de los datos y con diseños propios de ensayos clínicos y que de manera general deben cumplir, con elementos metodológicos propios de este tipo de investigación, que lo hacen distinguible de cualquier otro diseño de investigación, y que generalmente se les denomina *pilares metodológicos de los ensayos clínicos*, como son:

- Control o comparación concurrente.
- Enmascaramiento.
- Aleatorización.
- Objetividad en la observación.

El cumplimiento de estos elementos metodológicos de investigación está en función de la fase del desarrollo clínico en que se encuentre el fitomedicamento en investigación, ya que en la fase exploratoria no siempre es necesario el cumplimiento de cada uno de estos, mientras que en los ensayos confirmatorios este cumplimiento si es fundamental, excepto el cumplimiento del enmascaramiento en el caso de un fitomedicamento en investigación, siempre que exista una adecuada justificación científica, metodológica y ética.

El desarrollo clínico de un fitomedicamento en investigación puede contar con cinco fases que generalmente son consecutivas, desde la fase 0 hasta la fase IV, aunque en ocasiones, debido a estrategias específicas del producto, pueden ser simultáneas. Las características de cada una pueden ser revisadas en la bibliografía recomendada.

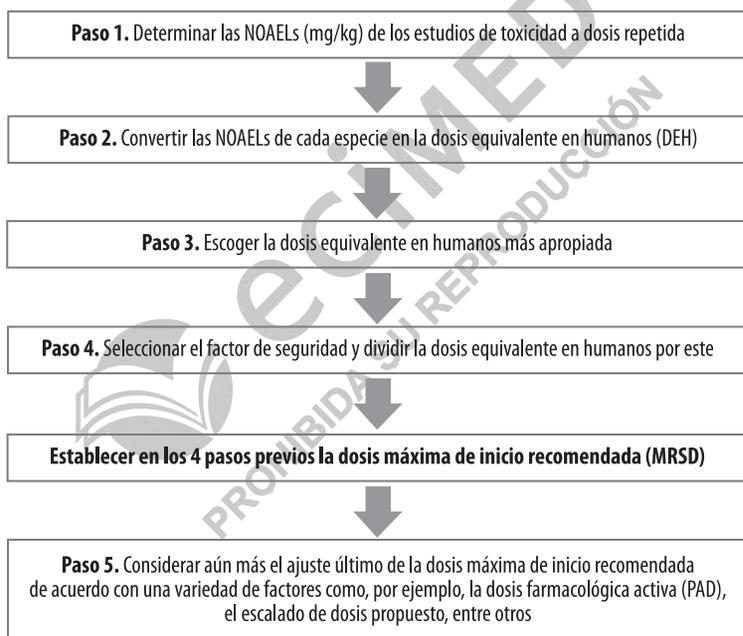
A continuación se abordan cuatro elementos importantes a tener en cuenta en el desarrollo de un estudio clínico con fitomedicamento en investigación, la determinación de la primera dosis de adminis-

tracción en el ser humano, los estudios adaptativos, consideraciones importantes sobre el uso de placebo, y la aplicabilidad o no de los pilares metodológicos a los ensayos clínicos con fitomedicamento en investigación.

Determinación de la primera dosis de administración en el humano

Este tema es controversial por la escasa bibliografía existente. Antes de ser publicadas las guías de la *Food and Drug Administration* y la *European Medicines Agency* que aborda este, lo más usual era utilizar como primera dosis de administración en el ser humano para productos no oncológicos, una fracción de la dosis que no presentará efectos adversos en la especie animal más sensible, la denominada *dosis NOAEL* (*Non-Observed Adverse Effect Level*). En otros casos a la dosis definida como NOAEL, se le aplicaba un factor de seguridad, que era dividirla por un número generalmente igual o superior a 10, al que también se le llamaba *factor de incertidumbre o de variabilidad interindividual* y así se obtenía la primera dosis.

Los documentos antes mencionados han brindado más claridad para este asunto y se propone para esta guía el algoritmo publicado por la *Food and Drug Administration*, representado en el esquema 1.



Esquema 1. Guía de la *Food and Drug Administration* para la selección de la dosis inicial en humanos, en cinco pasos.

Como plantea el algoritmo, el primer paso es contar con la NOAEL, nivel de dosis en la que no se observan eventos adversos, en estudios de toxicidad en animales a dosis repetidas. La *Food and Drug Administration* plantea que se realicen estudios en dosis repetidas al menos en dos especies de animales (roedores y no roedores), y para esta guía por tratarse de un fitomedicamento en investigación, menos tóxico en sentido general, se propone en una sola especie animal.

Después que se disponga de la NOAEL, se convierte en la HED (*Human Equivalent Dose*) o DEH (dosis equivalente en el humano). Para esto se utiliza una tabla de conversión de las dosis en animales al humano (Tabla 1).

Tabla 1. Conversión de las dosis en animales (mg/kg) a las dosis equivalentes en humanos o DEH (mg/kg), asumiendo un peso promedio de 60 kg en humanos. Se muestran solo como ejemplo los animales más empleados en investigación. Para una tabla completa puede referirse a la propia guía

Especie animal	DEH = Multiplicar la dosis en animal por...
Conejo	0,32
Mono (macacos)	0,32
Perro	0,54
Rata	0,16
Ratón	0,08

Por ejemplo, si se tiene una NOAEL en ratas a dosis repetidas de 28,5 mg/kg de peso, daría lugar a una DEH de 4,56 mg/kg (multiplicar la NOAEL de 28,5 por el valor de conversión en ratas, 0,16). La *Food and Drug Administration* recomienda seleccionar la menor dosis si hay resultados de varias especies, en este caso se selecciona la única estudiada. Seguidamente se debe seleccionar un factor de seguridad y dividir por la DEH. Este factor de seguridad, también llamado *factor de incertidumbre*, es generalmente 10, aunque puede ser mayor, 100, como en la microdosis, y su objetivo es tener en cuenta variabilidad interindividual de los voluntarios sanos (idiosincrasia respecto a su farmacocinética y farmacodinamia) y que pueden ser más sensibles al fitomedicamento en investigación. Siguiendo el ejemplo, al dividir la DEH por el factor 10, da una dosis de 0,45 mg/kg, aproximándolo 0,5 mg/kg o 0,4 mg/kg en dependencia de las evidencias de los estudios de toxicología preclínica. La *Food and Drug Administration* recomienda aproximarse al valor menor para brindar mayor seguridad al voluntario sano. En el ejemplo, por tratarse de un fitomedicamento en investigación, menos tóxico en general, se aproxima al mayor. Para un adulto sano de 70 kg de peso la máxima dosis de inicio recomendada sería de 35 mg, la que constituye la dosis de inicio para el escalado de dosis.

La *Food and Drug Administration* recomienda, que como quinto paso, se tenga en cuenta las dosis mínimas farmacológicas activas, en especies más sensibles, o sea, organismos más parecidos al hombre que pudieran haberse determinado y que a partir de allí, se desarrolle el algoritmo, y que si es una máxima dosis de inicio recomendada menor, sea la utilizada para el inicio del escalado, de manera que se sea lo más conservador posible.

Estudios adaptativos

La aplicación de los estudios adaptativos son diseños que cada vez cobran más interés y aplicación en los ensayos clínicos de productos sintéticos y biológicos, ya que disminuyen el tiempo para el registro y significativamente los costos, sin modificar los elementos de calidad y confiabilidad de los resultados. Estos diseños han sido aprobados por las agencias reguladoras de medicamentos, como la *Food and Drug Administration* y la *European Medicines Agency*.

Por estas razones, si son de utilidad en productos de mayores riesgos para los pacientes, tiene que ser por tanto de mucha utilidad para los fitomedicamento en investigación, si se tiene en cuenta que estos tienden en general a tener menos eventos adversos, por eso se recomienda su aplicación en esta guía.

Un ensayo clínico con un diseño adaptativo se define como aquel en el que hay la oportunidad de modificar uno o más aspectos específicos del diseño en base a análisis interino de los datos. Este análisis

se realiza de forma prospectiva planificando el momento de su realización y se puede llevar a cabo de una manera totalmente ciega o no y con diferentes aproximaciones de análisis estadístico. No se consideran diseños adaptativos las enmiendas al protocolo o revisiones no previstas, sea por hallazgos inesperados o por informaciones de fuentes externas.

Se propone, preferiblemente, que los análisis interinos se realicen manteniendo las evaluaciones enmascaradas para limitar la introducción de sesgos. Los análisis no enmascarados y no planeados de los datos, que pueden conllevar modificaciones, voluntarias o no, en la conducción del estudio, añaden incertidumbre a la interpretación de los resultados.

Los motivos formales para detener el estudio en un análisis intermedio pueden ser:

- Por seguridad: si una de las intervenciones conlleva muchos eventos adversos.
- Por eficacia: si demuestra eficacia evidente de una de las intervenciones.
- Por futilidad: si los objetivos no son alcanzables.

Los estudios adaptativos presentan múltiples ventajas y desventajas respecto a los estudios convencionales fase I-IV, tales como:

- Ventajas:
 - Eficiencia en la obtención de información.
 - Reducen el tamaño y duración de los estudios.
 - Permiten incorporar estadios exploratorios en estudios confirmatorios.
 - Mayor probabilidad de alcanzar los objetivos del estudio.
 - Mejor comprensión de los efectos del tratamiento.
 - La flexibilidad de los estudios adaptativos permite la evaluación inicial de un mayor rango de opciones.
 - Eficiente descarte de opciones subóptimas.
- Desventajas:
 - Riesgo de aumento del error tipo I (multiplicidad de análisis). Debe tenerse en cuenta en el análisis y discusión.
 - Estimaciones del efecto sesgadas.
 - Resultados difíciles de evaluar.
 - Mayor dificultad de interpretación.
 - Posibilidad de introducir decisiones subjetivas durante el estudio (*called operational bias*), principalmente en análisis no enmascarados conllevando sobreestimación de los resultados más favorables. El conocimiento de los grupos de tratamiento o de las diferentes adaptaciones del diseño puede influir en los investigadores.
 - Menor tiempo entre estudios para examinar detenidamente los datos entre fases y poder mejorar el diseño siguiente.
 - Las agencias reguladoras del medicamento son todavía reacias a considerar algunos de estos tipos de diseños.

En los diseños secuenciales, la interrupción programada por eficacia puede no aportar suficiente información sobre seguridad.

En la actualidad hay varios precedentes de estudios clínicos que combinan fases iniciales y tardías del desarrollo clínico, algunos de estos con diseños adaptativos de dos etapas que facilitan la selección de dosis

para estudios posteriores y minimizan la exposición de pacientes a dosis no seguras o no eficaces. También hay antecedentes de ensayos clínicos en los que se realizan secuencialmente estudios de diferentes fases I-II, evaluación de tolerancia con determinación de si el efecto farmacológico evidenciado en la farmacodinamia preclínica, se mantiene en el humano, fases II-III, con búsqueda/selección de dosis y evaluación de eficacia e incluso integrando las tres primeras fases I-III.

Una fase combinada II-III sin interrupción entre las dos fases del ensayo es una de las varias aplicaciones de diseño de los ensayos adaptativos. Este tipo de ensayos mediante la combinación de una fase exploratoria y otra confirmatoria dentro de un único ensayo, pueden provocar un aumento de la eficiencia mediante la reducción de los tiempos entre las fases y es una estrategia muy prometedora para aumentar la eficiencia global del proceso de desarrollo de fármacos.

Considerando las ventajas que ofrecen este tipo de diseño experimental, un ejemplo es un ensayo clínico fase II-III adaptativo de tipo secuencial, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo. El principal objetivo de este tipo de diseño adaptativo con dos estadios es poder evaluar en la fase II diferentes dosis y seleccionar la más segura y eficaz en un grupo reducido de pacientes y en la fase III confirmar la eficacia y seguridad del producto.

La fase confirmatoria de un estudio adaptativo (fase III) se lleva a cabo en las mismas condiciones que la fase exploratoria (fase II) y utilizando los datos obtenidos para realizar el cálculo preciso del tamaño muestral necesario. Entre las dos fases no se cambian los criterios de inclusión/exclusión, el procedimiento experimental ni las variables principales analizadas. El diseño y análisis son muy parecidos a los que se tienen en caso de realizar ambos estudios por separado. De esta manera se previene la introducción de sesgo y el incremento del riesgo de que ocurra un error estadístico tipo I. Al finalizar la fase II, el estudio se puede detener por motivos de seguridad o si ambos grupos presentan unos resultados que hagan fútil la continuación del ensayo.

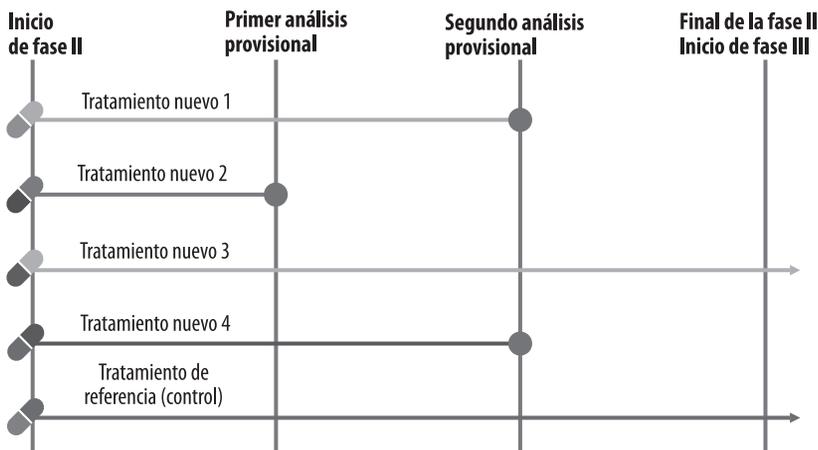
Los datos de seguridad obtenidos en las dos fases se analizan de forma conjunta. En el caso de los datos de eficacia, si se observan diferencias significativas al finalizar la fase II, los datos de eficacia obtenidos en la fase III son confirmatorios. Si en el análisis intermedio de la fase II se observa una tendencia estadísticamente no significativa, los datos de eficacia son analizados de forma conjunta con los de fase III. La aproximación de realizar un estudio adaptativo secuencial con dos fases, la exploratoria (fase II) y la confirmatoria (fase III) es más conservadora desde el punto de vista de la seguridad, ya que previene la eventual exposición innecesaria de un elevado número de sujetos.

A continuación se presentan varios esquemas de diseños adaptativos.

Diseño con varios grupos y varias fases (MAMS)

Este tipo de ensayos permite la evaluación simultánea de una serie de tratamientos en investigación en relación con un solo grupo de referencia. Los ensayos MAMS permiten obtener respuestas antes y pueden ser más rentables que una serie de ensayos diseñados de forma convencional. En esquema 2 se muestra un diseño para el que usan varios grupos y varias fases al mismo tiempo (fases II-III).

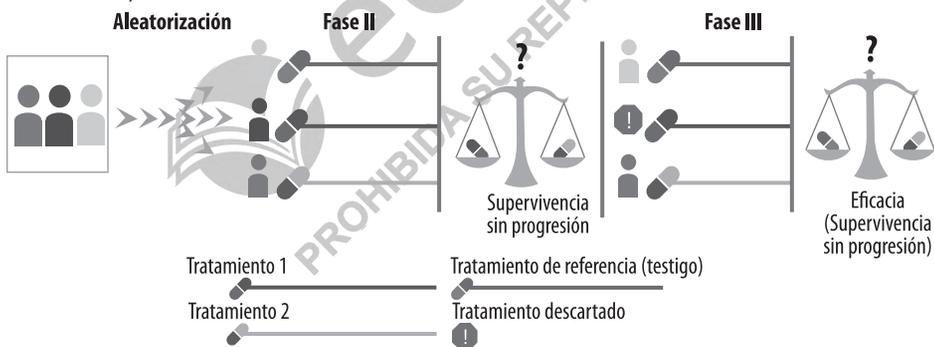
En el primer análisis provisional de este ejemplo, se considera que el tratamiento nuevo 2 no ofrece beneficios suficientes en comparación con el tratamiento de referencia y se detiene ese brazo. En el segundo análisis provisional se detiene el reclutamiento para los tratamientos nuevos 1 y 4, y solo se continúa con el tratamiento de referencia y el tratamiento 3 hasta el final del ensayo, fase III.



Esquema 2. Diseño con varios grupos y varias fases (MAMS). Tomado de *European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI)*.

Diseño óptimo de ensayos de fase II y fase III

Este es otro diseño para ensayos de fase II y fase III que se muestra en el esquema 3, se suele usar para las enfermedades raras, se llama también "análisis de combinación". Los pacientes se asignan aleatoriamente a tres grupos de tratamiento en la primera fase del diseño (fase IIb). El primer grupo es el del tratamiento de referencia. Los grupos segundo y tercero reciben tratamientos distintos (tratamiento 1 o tratamiento 2).



Esquema 3. Diseño óptimo de ensayos de fase II y fase III. Tomado de *European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI)*.

Al final de la primera etapa (fase IIb), el tratamiento 1 y el tratamiento 2 se comparan en función de la variable principal de respuesta seleccionada, para este ejemplo, la de supervivencia sin progresión óptima y variable de seguridad. El grupo de tratamiento menos eficaz se descarta. A continuación se prosigue con el otro grupo de tratamiento en la segunda etapa (fase III) y se compara la eficacia y seguridad con la del tratamiento de referencia.

Existen también diseños adaptativos de fases más tempranas, exploratoria, como los de fase I-II. La aplicación de uno u otro diseño adaptativo depende de la estrategia de desarrollo clínico que se haya planteado el equipo multidisciplinario de investigación desde el inicio de la etapa clínica, etapa 5, paso 1 (Fig. 8).

Uso de diseños con placebo en el desarrollo de un fitomedicamento en investigación

Realizar estudios comparados con placebos durante la fase II, puede ser una necesidad metodológica o de estrategia de investigación, pero debe contar con la aprobación de un Comité de Ética de la Investigación y además tener en cuenta si las características organolépticas del fitomedicamento en investigación lo permitan.

El uso de placebo es un punto controvertido, ya que algunos investigadores no lo consideran ético en ningún caso, mientras que otros, tras su experiencia en ensayos clínicos, han reconocido no solo que pueden ser totalmente éticos, sino que en ocasiones pueden ser necesario, sin que se deje de cumplir los requisitos éticos expresados en las diferentes versiones de la Declaración de Helsinki, como, por ejemplo, “el interés del sujeto debe siempre prevalecer por sobre el interés de la ciencia y la sociedad”.

Lo ético o no del uso del placebo, se le ha dado “tratamiento” en las diferentes versiones de la Declaración de Helsinki, pero no es hasta el 2008, donde se incluyó la nota clarificadora del 2002 sobre el uso de placebo en las investigaciones con participación humana, y fundamentalmente la aprobada en Fortaleza en el 2013, donde se da más claridad sobre este tema, ya que en las anteriores no era tan específica su redacción y dejaba espacio para interpretaciones, como la asumida para justificar el ensayo clínico con zidovudina en países del continente africano.

En el apartado 33, uso de placebo de la versión aprobada en Fortaleza, se precisa que los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en estas circunstancias:

- Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable.
- Cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención, el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, la de un placebo o ninguna intervención, es aceptable.

Además, puntualiza, los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Como se puede apreciar, esta última revisión precisa un poco más sobre la utilización del placebo, sin embargo, el punto de mayor discusión es el de la sustitución de un tratamiento demostrado por un placebo. A la luz del apartado 33, los ensayos aleatorizados y con grupos controles con placebo están éticamente justificados cuando existan razones metodológicas científicamente suficientes para su utilización, principalmente cuando sea necesario determinar la eficacia y la seguridad de la intervención, lo que requiere de un análisis exhaustivo caso por caso, aportando las necesarias evidencias científicas.

De igual manera está justificado en la evaluación de los posibles riesgos, con evidencia confirmada de que al sujeto se le ha informado con claridad y que de modo inequívoco conoce los riesgos potenciales y la posibilidad de ser asignado al grupo placebo y que asiente a participar en el ensayo clínico en esas condiciones, se utiliza para esto un sistema adecuado de selección de casos, con una adecuada estrategia de aleatorización, así como mecanismos establecidos para disminuir los potenciales riesgos sobre los sujetos del estudio.

Sin embargo, estos instrumentos éticos guardan en sí un grupo de limitaciones, pues no tienen fuerza legal, aunque sí es un arma moral, científica y metodológica. Además, en el ámbito investigativo inter-

nacional y nacional, la ciencia no puede ejercer su propio control, aun cuando disponga de esos medios técnicos para hacerlo.

Por esto es imprescindible la decisión y el compromiso del hombre (promotor, investigador y Comité de Ética de la Investigación) con el cumplimiento de la bioética y no lo que supuestamente debe imponer la propia ciencia, y allí es donde entraña la responsabilidad moral o social esencialmente extrínseca a la ciencia.

A continuación se plantean diferentes ejemplos dónde resulta ético y metodológicamente necesario el uso del placebo como grupo control:

- No existe ninguna intervención comprobada hasta el momento, enfermedad huérfana, para la que no existe ningún tratamiento eficaz a usar como un control activo o producto de referencia.
- Hay grupos farmacológicos como, por ejemplo, los antidepresivos, donde el efecto placebo es muy elevado, entre el 60 % y 70 % y puede resultar necesario hacer la comparación contra placebo en la exploración de la eficacia, para decidir si es ético continuar exponiendo al producto estudio a los sujetos humanos de investigación en próximos ensayos para confirmar la eficacia. Otras afecciones de este tipo son el dolor de cualquier naturaleza, el insomnio, la esquizofrenia, el asma o el colon irritable, en estas, la respuesta del paciente con la condición médica a tratar, tiene un alto componente subjetivo.
- Diseños de estudios donde se quiere evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento adyuvante administrado conjuntamente a un tratamiento eficaz establecido, para incrementar su eficacia. Se puede evaluar la eficacia del adyuvante contra placebo, pero sin que los dos grupos dejen de recibir el tratamiento base aceptado. Estos estudios se le denominan *diseños add-on*.
- En pacientes no respondedores a todos los tratamientos existentes.
- Cuando los participantes que reciban el placebo no estén sujetos a riesgos de daño serio o irreversible.
- Cuando el tratamiento de referencia presenta una elevada toxicidad y los participantes no la aceptan.
- Cuando el tratamiento en estudio es de corta duración.
- Cuando el placebo se use en periodos de tiempo limitados en estudios de búsqueda de dosis, durante los periodos de preinclusión, en las fases de lavado de los ensayos cruzados o en la evaluación a corto plazo de la eficacia de un fármaco sobre variables intermedias, siempre y cuando la no administración del fármaco activo no tenga el riesgo de daño grave o permanente.
- En estudios clínicos con voluntario sanos y ensayos de farmacocinética.

En todos los casos se debe garantizar que los participantes estén totalmente informados acerca de las terapias disponibles y las consecuencias de asumir el tratamiento propuesto.

No debe olvidarse que junto al efecto placebo, modificación positiva que se producen sobre los mecanismos fisiopatológicos que están dando origen a la afección tratada, pueden presentarse eventos adversos, de naturaleza similar o diversa a las que se producen por la administración de la sustancia activa, que reciben el nombre de *efecto nocebo*. Cuando se utiliza un diseño de ensayo con placebo, el evaluador puede poner más interés en la evaluación del efecto o eficacia, que en la variable seguridad y pasar por altos eventos adversos que pueden ocurrir. Se debe llamar la atención a los investigadores sobre este hecho.

En el caso que las características organolépticas del fitomedicamento en investigación no permitan el uso de placebo y científica y metodológicamente el ensayo lo demande, debe justificarse su no uso.

Sobre la aplicabilidad o no de los pilares metodológicos a los ensayos clínicos con fitomedicamento en investigación

Este es un tema controversial en la actualidad. Hay diferentes autores como Parveen y colaboradores, que expresan sus criterios al respecto, al considerar que los pilares metodológicos de los ensayos clínicos, tal y como está concebido su aplicación a otros tipo de medicamentos, no son aplicables a un fitomedicamento en investigación, y además plantean que no es adecuado la aplicación de criterios de inclusión y exclusión a partir de un diagnóstico alopático en este tipo de estudio.

Se debe partir del hecho que el grupo de expertos que abordan esta guía, están de acuerdo en la controversia actual concerniente al no aplicar los fundamentos metodológicos de los ensayos clínicos a los fitomedicamento en investigación tal y como fueron concebidos para los medicamentos de síntesis y biológicos. En la aplicación de estos debe tenerse presente las características del producto natural y por esto adaptar esos elementos metodológicos al tipo de producto a estudiar. Para la aplicación de esta guía se definieron diferentes tipos de productos provenientes de las plantas:

- Tipo A: los que se utilizan de manera natural siguiendo las formas y condiciones de uso tradicional, para indicaciones de afecciones fundamentalmente agudas y leves
- Tipo B: los que son registrado como suplementos dietéticos y se utilizan como tal. No para una indicación médica determinada.
- Tipo C: los que tienen una preparación magistral, galénica o semiindustrial y se utilizan para indicaciones fundamentalmente agudas y leves.
- Tipo D: los que constituyen un fitomedicamento nuevo, tienen una forma farmacéutica terminada que se produce en escalado industrial y tienen indicaciones precisas para enfermedades agudas o crónicas, en cualquier grado de intensidad, y tienden a ser una nueva alternativa en el mercado.

Como ya fue explicado, en el acápite 1.3, los elementos que esta guía aborda están concebidos para ser aplicados, a un tipo de producto nuevo de origen vegetal denominado *fitomedicamento*, categoría D de la clasificación anterior, y por tanto, es similar a un nuevo medicamento de investigación o nuevos fármacos introducidos, según define la *Food and Drug Administration*. Sin embargo, este tiene sus propias características de medicamento natural nuevo de origen vegetal, que a diferencia de uno de síntesis, su marcador activo no es un principio aislado, sino, una mezcla compleja de metabolitos previamente estandarizados con métodos definidos para una forma farmacéutica de un producto terminado industrial. Por esto su indicación clínica es válida a partir de un diagnóstico alopático y, por tanto, para este caso particular si son aplicables los pilares metodológicos de los ensayos clínicos, aunque adaptados a las características del fitomedicamento en investigación en cuestión.

Por lo que no es recomendable aplicar a los fitomedicamentos definidos por esta guía, estos procedimientos o metodologías:

- El método de doble clasificación de Jonas y Linde (*Double Classification Method*) que cita Parveen y colaboradores, este se utiliza para la selección de pacientes para un ensayo clínico. Se aplican primero criterios diagnósticos alopáticos y después de esa primera selección, se les aplica a los seleccionados criterios diagnóstico de la medicina holística. El tratamiento es aplicado de acuerdo con los criterios tradicionales y la variable principal de respuesta es evaluada según criterios de ambos sistemas.
- El método de aleatorización parcial de Brewin y Bradley (*partial randomization*) citado igualmente por Parveen y colaboradores. A los pacientes se le da a escoger las opciones terapéuticas a evaluar que prefieren, los que decidieron una opción, reciben el tratamiento preferido, lo que no tienen pre-

ferencia, se aleatorizan. Este método trata de justificar la importancia que tiene el efecto placebo en la medicina holística.

Estos métodos pueden ser aplicables después de un análisis pormenorizado del equipo multidisciplinario de investigación a los productos provenientes de plantas que se definen como categoría A en la clasificación.

Bibliografía recomendada

- Academia Europea de Pacientes (2015). Nuevas estrategias de ensayos clínicos: diseños de adaptación. Última actualización. Disponible en: <https://www.eupati.eu/es/desarrollo-y-ensayos-clinicos/nuevas-estrategias-de-ensayos-clinicos-diseños-de-adaptacion/>
- Asociación Médica Mundial (2013). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
- Hernández López, C. (2009). Ensayos clínicos de primera administración en humanos: Agencia Europea del Medicamento (EMA) frente a la FAO. *Med Clin (Barc)*, 132(1), 30-34. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-ensayos-clinicos-primera-administracion-humanos-S0025775308000857>
- Hernández Rodríguez, A. (2002). Fundamento de los ensayos clínicos. En: Morón, F., Levi, M. (coordinadores). *Farmacología general*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 44-54.
- Laporte, J. R. (1996). *Principios básicos de la investigación clínica*. Editorial Doyma.
- López, R., Murat, J., Rojas, S. (2016). Los ensayos clínicos adaptativos: presente y futuro. PMFARMA. Disponible en: <http://www.pmfarma.com.mx/articulos/621-los-ensayos-clinicos-adaptativos-presente-y-futuro.htm>
- Parveen, A., Parveen, B., Parveen, R., Sayeed, A. (2015). Challenges and guidelines for clinical trial of herbal drugs. *J Pharm Bioallied Sci*, 7(4), 329-333.



PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Anexo 8.

Guía de protocolo para la realización de un ensayo clínico con un fitomedicamento en investigación.

Etapas 6 de esta guía

Alberto Inocente Hernández Rodríguez

El protocolo para la realización de un ensayo clínico con un fitomedicamento en investigación es el documento sugerido por la agencia reguladora de medicamentos que describe los objetivos, diseño, metodología, consideraciones éticas, estadísticas y organización de un ensayo. Habitualmente proporciona también los antecedentes y la justificación del ensayo, aunque ambos pueden quedar explícitos por otros documentos a los que haga referencia el protocolo, según se define en las buenas prácticas clínicas cubanas del 2000. En el caso de un medicamento proveniente de plantas medicinales, debe contar con un acápite donde queden bien especificados los aspectos taxonómicos de esta, de manera que exista la suficiente evidencia de que realmente es la planta que se está estudiando. Debe coincidir con los datos referidos en la información recogida en la etapa 2 (Fig. 2) de esta guía. Consta de un grupo de acápites que se relacionan a continuación.

Portada del protocolo

La portada del protocolo debe recoger un mínimo de información que cumpla con las buenas prácticas clínicas como, por ejemplo, título del estudio, centro que promueve el estudio, nombre del investigador responsable y su procedencia, tipo de producto, número o siglas del ensayo que representan el código de este, si procediera, número asignado en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, número del registro de aprobación por la dirección del Ministerio de Salud Pública, número y fecha de la versión y página/total de páginas. En la portada debe aparecer, además, la firma del investigador principal que realizó el protocolo y el promotor o patrocinador. Todo cambio que posteriormente se requiera debe ser igualmente acordado y firmado por ambas partes y anexado al protocolo como enmienda.

Resumen estructurado

Debe cumplir con los requisitos de elaboración de un resumen estructurado, tales como objetivos y diseño metodológico, donde se describa brevemente el diseño del estudio y la caracterización taxonómica de la planta y las características del fitomedicamento en investigación a utilizar, así como el diseño estadístico y el tamaño de la muestra. Se precisan las variables de estudios y se describen brevemente los resultados a obtener.

Tabla de contenido

Se elabora una tabla de contenido señalando las páginas de los acápites fundamentales del protocolo que facilite la localización de la información requerida, debe contar con XV partes. A continuación se detallan cada una de estas.

Parte I. Información general

- 1.1. Título del ensayo clínico.
- 1.2. Número o código de identificación del ensayo y fecha. Cualquier enmienda debe llevar también el número de enmienda y la fecha.
- 1.3. Número asignado en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos u otro donde quede registrado (una vez que se haya registrado el ensayo).
- 1.4. Nombre y apellidos del promotor/monitor, su calificación profesional, científica o docente, institución donde labora e información para su localización.
- 1.5. Nombre apellidos de la persona autorizada por el promotor para firmar el protocolo y las enmiendas al protocolo, su calificación profesional, científica o docente, institución donde labora e información para su localización.
- 1.6. Nombre y apellidos del investigador principal de la realización del ensayo, su calificación profesional, científica o docente, institución donde labora e información para su localización.
- 1.7. Nombre y apellidos de los demás participantes en el proceso de conducción del ensayo, manejo de datos y procesamiento estadístico, su calificación profesional, científica o docente, institución donde labora e información para su localización.
- 1.8. Nombre y apellidos de los participantes en la elaboración del protocolo, su calificación profesional, científica o docente e institución donde labora.
- 1.9. Nombres y apellidos de los participantes por los sitios clínicos, su calificación profesional, científica o docente e institución donde laboran. Debe de ponerse en el anexo 1 las funciones que realizarán cada uno de los participantes. La relación de todos los nombres antes señalados puede aparecer en un anexo.
- 1.10. Nombre y apellidos de los integrantes del Comité de Ética de la Investigación, su calificación profesional, científica o docente e institución donde laboran.

Parte II. Antecedentes

- 2.1. Nombre, tipo y características del producto de investigación.
- 2.2. Resumen de los resultados fundamentales de los estudios no clínicos que justifican la realización de este ensayo clínico, así como de estudios clínicos que se hayan realizado. De igual manera se recogen los resultados más relevantes publicados nacional e internacionalmente. En el caso que en el ensayo clínico se utilice un grupo de comparación deben explicarse las razones para la elección de la terapia alternativa seleccionada o del placebo. El alcance de la información debe corresponder con la etapa de desarrollo clínico en que se encuentre el fitomedicamento en investigación. De igual manera si se trata de un producto registrado, pero con el que se quiere evaluar una nueva indicación o una forma farmacéutica o una nueva vía de administración o una nueva dosis.
- 2.3. Se describe de manera resumida el beneficio-riesgo potencial para los sujetos que participarán en el ensayo.
- 2.4. Se describe la población en la que se evaluará el fitomedicamento en investigación.
- 2.5. Se detallan la dosis, la frecuencia, la duración del tratamiento y periodo postratamiento, si existiera, así como la vía de administración del producto.
- 2.6. Se especifica el propósito del estudio y las razones por las que se realiza.
- 2.7. Debe quedar explícito que el estudio se conducirá cumpliendo el protocolo, las buenas prácticas clínicas y las regulaciones vigentes de la agencia reguladora de medicamentos, así los elementos éticos de la última versión de la Declaración de Helsinki.

Parte III. Objetivos e hipótesis

- 3.1. Objetivo general: debe tener correspondencia con el título.
- 3.2. Objetivos específicos: se describen tantos objetivos específicos como sean necesarios, de manera que le den salida al objetivo general y al propósito del ensayo. Deben enunciarse teniendo en cuenta su nivel de importancia.
- 3.3. Hipótesis de trabajo: en caso que corresponda según el plan de desarrollo estadístico del fitomedicamento en investigación y fase del estudio, se define una hipótesis de trabajo que muestre el comportamiento que se quiere de los resultados del estudio.

Parte IV. Diseño del estudio

La confiabilidad y la credibilidad de los datos obtenidos en el estudio depende sustancialmente del diseño metodológico del ensayo y debe incluir:

- 4.1. Descripción del tipo/diseño del ensayo que se va a realizar: depende de la fase del ensayo y de los objetivos propuestos, si son ensayos exploratorios o confirmatorios. Si se usa grupo control o no y qué tipo, si se usan medidas para minimizar sesgos, como aleatorización y enmascaramiento. En el caso del enmascaramiento, si no se puede aplicar por las características del fitomedicamento en investigación, se recomienda explicar su no uso. Tipo de diseño, paralelo, cruzado, adaptativo, entre otros. Si es multicéntrico o monocéntrico.
- 4.2. Descripción de las variables diferenciando las principales y las secundarias: estas se emplean para medir el efecto de las intervenciones sobre estas, se prefieren las objetivas, en el caso de las subjetivas deben especificarse los criterios o categorías que faciliten la clasificación de la respuesta. En dependencia del tipo de ensayo, las variables principales de respuestas son de efecto, eficacia o efectividad, seguridad, farmacocinética, entre otras. Deben quedar definidas las variables de control (si existieran) para poder evaluar su efecto sobre las variables principales de respuesta.
- 4.3. Las variables de seguridad deberán permitir evaluar el tipo de evento adverso, su intensidad, gravedad, duración, la conducta a seguir frente a este, la necesidad de tratamiento, el resultado de este y la relación de causalidad. En caso que la variable principal de respuesta sea la seguridad se procede tal y como está descrito en el párrafo anterior.
- 4.4. Exámenes y evaluaciones: se especifican los procedimientos para la medición de las variables de respuesta (efecto, eficacia, efectividad, farmacocinética, farmacodinamia y seguridad), así como la unidad de medida en que se expresarán. Se especifica la periodicidad para la realización de las mediciones.
- 4.5. Criterios para la evaluación individual de las respuestas: se especifican los criterios y categorías para la valoración del efecto/eficacia/efectividad y seguridad (si esta es la variable de respuesta). De acuerdo con el diseño del ensayo se definen las categorías: éxito/fracaso/seguridad si procede la evaluación individual de la respuesta. Los posibles criterios de evaluación de la respuesta dependen del diseño del ensayo, por ejemplo, puede tratarse de equivalencia, superioridad, no inferioridad, similitud, "me too", entre otros.
- 4.6. Debe quedar especificado cómo se dará respuesta a la hipótesis del ensayo, es decir, se especifican los criterios de éxito y fracaso del estudio en función del cumplimiento o no de la hipótesis.
- 4.7. Intervención: descripción del fitomedicamento en investigación a estudiar:
 - 4.7.1. Identificación botánica de la planta, nombre binomial, nombre común y número de registro botánico.

- 4.7.2. Nombre del fitomedicamento en investigación y centro productor propietario del fitomedicamento en investigación. Si el producto está registrado, número del registro y país donde fue realizado el ensayo clínico.
- 4.7.3. Característica del fitomedicamento en investigación: parte de la planta utilizada para la producción del fitomedicamento en investigación o el extracto. Si es seca o verde.
- 4.7.4. Tipo y concentración del disolvente de extracción utilizado, por ejemplo, etanol al 80 %, agua al 100 %, glicerina al 90 %, y la relación del fármaco a base de extracto (extracto de fármaco: por ejemplo, 2: 1).
- 4.7.5. Método de autenticación de la materia prima (es decir, cómo se hace y por quién) y el número de lote o lotes de la materia prima. Indicar si se conservó una muestra y, en caso afirmativo, dónde se guardó o se depositó, y el número de referencia.
- 4.7.6. Dosis, régimen de dosis y descripción cuantitativa.
- 4.7.7. Dosificación del producto, la duración de la administración y cómo se determinaron.
- 4.7.8. Contenido de todos los componentes cuantificados del fitomedicamento en investigación, por ejemplo: peso, concentración, se puede dar como intervalo, cuando sea apropiado. Materiales añadidos tales como aglutinantes y otros excipientes, por ejemplo: 17 % de maltodextrina y 3 % de dióxido de silicio por cápsula.
- 4.7.9. Describir la estandarización, cantidad de constituyentes activos/marcadores por unidad de dosificación o rango.
- 4.8. Pruebas cualitativas:
 - 4.8.1. Métodos utilizados para la determinación de los marcadores activos y analíticos (cromatográficos y espectroscópicos) y, si es posible, la huella digital química del producto (equipos y normas de referencia química) y quiénes lo realizaron (por ejemplo, nombre del laboratorio utilizado). Si se conservó o no una muestra del producto (es decir, muestra de retención) y, en caso afirmativo, dónde se mantiene o se depositó.
 - 4.8.2. Descripción de cualquier prueba especial/pruebas de pureza (por ejemplo, pruebas de metales pesados u otros contaminantes) emprendidas. Qué componentes no deseados se eliminaron y cómo (métodos).
 - 4.8.3. Estandarización: qué (por ejemplo, qué componentes químico del producto) y cómo (por ejemplo, procesos químicos o biológicos realizados/medidas funcionales de la actividad).
- 4.9. Cumplimiento de buenas prácticas agrícolas: descripción de los principales requerimientos según las normas antes mencionadas:
 - 4.9.1. Procedencia del material vegetal: crecimiento silvestre en áreas naturales o plantas cultivadas y áreas o zonas de cultivo.
 - 4.9.2. Cumplimiento de cultivo agroecológico.
 - 4.9.3. Cumplimiento de manejo poscosecha.
 - 4.9.4. Cumplimiento del control de calidad de las drogas vegetales. Descripción de las especificaciones de calidad que posibilitan la estandarización del material de partida.

Parte V. Aspectos éticos

Son enunciadas las consideraciones éticas del ensayo por medio de:

- 5.1. Balance de los beneficios y riesgos individuales a los que se exponen los sujetos (información sobre eficacia y seguridad del fármaco en estudio) con el impacto esperado a nivel de la sociedad y los

beneficios potenciales derivados del ensayo para las poblaciones portadoras de la enfermedad, relacionándolos con la gravedad de la patología estudiada o la falta de soluciones terapéuticas específicas.

- 5.2. Justificación del diseño del ensayo en relación con la necesidad de llevar a cabo un experimento de rigor científico y metodológico que justifique los riesgos a los que serán sometidos los sujetos. Uso de controles con placebo y su justificación.
- 5.3. En caso de que el ensayo se realice en poblaciones especiales: niños, gestantes y ancianos, se priorizarán las consideraciones éticas que justifiquen la realización en esos sujetos.
- 5.4. Especificación de los diferentes niveles de control y aprobación del protocolo del ensayo clínico y sus números de registros respectivamente, según corresponda, dirección del Ministerio de Salud Pública, Comité de Ética de la Investigación, Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos y Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.
- 5.5. Preparación del personal y actitud a seguir ante las emergencias médicas, posibilidad de contacto continuo de los sujetos con el investigador, su equipo o los monitores.
- 5.6. Se señala que el ensayo clínico es conducido de acuerdo con todo lo establecido en la última revisión de la Declaración de Helsinki.
- 5.7. Información al sujeto: se describen los procedimientos utilizados para la obtención del consentimiento del sujeto, especificando el momento de su obtención en relación con la inclusión. Se anexa el modelo de "Consentimiento informado" utilizado en el ensayo. Se especifica que se informa a los sujetos sobre la confidencialidad de la información y datos de su identidad y esta información solo puede ser revisada por el personal autorizado durante las visitas de chequeo y de control de la calidad o en caso de reacción adversa grave inesperada o durante auditorias e inspecciones.

Parte VI. Selección de los sujetos

- 6.1. Universo de estudio: se describen las características generales que presentó la población a partir de la que fueron seleccionados los sujetos.
- 6.2. Criterios diagnóstico: se relacionan los criterios diagnóstico que fueron utilizados para seleccionar los pacientes estudiados, pueden especificarse los métodos utilizados.
- 6.3. Criterios de inclusión: se relacionan las características específicas de los sujetos en cuanto a sexo, edad, peso, estatura, color de la piel, así como los límites cuantitativos inferior o superior en cuanto al grado de intensidad de la enfermedad aceptado para la inclusión. Se especifica que como condición para la inclusión se consideró el otorgamiento del consentimiento.
- 6.4. Criterios de exclusión: se relacionan las características específicas según los criterios de diagnóstico que limitan la entrada de sujetos al ensayo. Estas características pueden estar relacionadas con limitaciones fisiopatológicas, anatómicas, quirúrgicas y emocionales que indican la presencia de otras enfermedades que pueden interferir en la absorción, metabolismo o efecto del fármaco en estudio; así como con la medicación concomitante, tratamiento medicamentoso previo, contraindicaciones al tratamiento en estudio o con el concurrente (hipersensibilidad o alergia), hábitos tóxicos, limitaciones en cuanto al estado nutricional, mujeres en edad reproductiva sin control contraceptivo, maternidad, lactancia, entre otras.
- 6.5. Criterios de interrupción del tratamiento o de salida: se especifican los criterios establecidos para la interrupción del tratamiento. Tipo de datos que se recogerán de estos sujetos y calendario de recogida. Seguimiento para los sujetos que abandonan el estudio.

Parte VII. Tratamiento

- 7.1. El tratamiento que se administrará incluyendo el nombre de todos los productos (comercial o genérico), la dosificación, la vía/modo de administración y el periodo de tratamiento, incluyendo el periodo de seguimiento para los sujetos de cada rama del ensayo; frecuencia de las dosis o intervalo entre cada una, procedimientos para la administración, periodo de lavado, si procede, y duración total del tratamiento, así como las modificaciones permitidas, periodos de ventana para cada uno de los tratamientos, si está previsto. Cambios de dosis o periodo de tratamiento por mejoría, por evento adverso o empeoramiento de una enfermedad.
- 7.2. Se incluyen las especificaciones de envase, etiquetado, embalaje y almacenamiento; las medidas para garantizar la seguridad en la manipulación de los productos y los procedimientos para el suministro y dispensación a los sujetos del ensayo. Se describe también la forma en que se dispondrá de los productos no utilizados (destrucción, devolución, utilización en otros pacientes, entre otras).
- 7.3. Justificación de la dosis empleada para el producto en estudio. Se argumenta la dosis a utilizar y la frecuencia de administración a partir de la experiencia preclínica o clínica con el producto en estudio.
- 7.4. Procedimientos para monitorizar el cumplimiento por parte del sujeto.
- 7.5. Asignación aleatoria a los tratamientos y método de aleatorización: los métodos específicos utilizados para asignar pacientes a los tratamientos (se describen) (lista centralizada, estratificada por unidades, por bloques u otras). Se explican los mecanismos para la aleatorización y su implementación, así como el método utilizado para la generación de la lista. Se incluye en un anexo la lista utilizada, que debe incluir los códigos de aleatorización, código de identificación de los sujetos y tratamiento asignado. Para el caso de los ensayos multicéntricos, esta lista es presentada para cada institución.
- 7.6. Técnicas empleadas para el enmascaramiento y acceso al código del ensayo: se especifican los procedimientos utilizados para la implementación del enmascaramiento (codificación de los frascos, sobres sellados conteniendo el código de aleatorización u otros). Se especifica también las circunstancias previstas para proceder a la apertura del código (eventos adversos graves), así como los procedimientos para el acceso al código. Se describen las medidas utilizadas para asegurar que el producto y el placebo fueran indistinguibles. En caso de que se hubieran tomado medidas para mantener cegados los evaluadores (por ejemplo, para el caso de productos en que los eventos adversos sean típicos y que al ser evaluados por el investigador pudieran revelar el tratamiento al que el sujeto fue asignado y se utilizó dos evaluadores diferentes para examinar variables de eficacia y las variables de seguridad), se señalan estas medidas.
En el caso que no existiera ningún impedimento ético o metodológico para la realización de un control a ciegas y fuera recomendable hacerlo, pero no pudiera llevarse a cabo por las características del fitomedicamento en investigación, debe ser especificado su no realización.
- 7.7. Reglas para el uso de tratamiento concomitante: en el caso de que sea necesario la utilización de medicamentos concomitantes, debe describirse cada uno de los utilizados y recogerse en las historias clínicas correspondientes. Estos tratamientos no pueden traer consigo interacciones medicamentosas con los productos estudiados ni interferir con las variables a medir, y su uso debe ser a criterio médico con diferentes propósitos, tales como profilácticos, tratamiento de un evento adverso, entre otros.

Parte VIII. Eventos adversos

- 8.1. Eventos adversos y métodos para registrarlos: se deben describir todos los eventos adversos posibles a presentarse o que ocurran y clasificarlos según el algoritmo definido en el protocolo. Se propor-

cionan instrucciones para el llenado del módulo de “Reporte de eventos adversos” del “Cuaderno de recogida de datos”.

- 8.2. Conducta a seguir frente a los eventos adversos: se debe definir cuándo detener el tratamiento por esta razón y que conducta hay que seguir con el tratamiento de estudio y conducta clínica ante el paciente.
- 8.3. Reporte de los eventos adversos: se detalla cómo darle cumplimiento a las regulaciones establecidas para la notificación o reporte de eventos adversos, graves inesperados o no y en relación con la causalidad. Se listan los nombres y teléfonos disponibles para establecer el contacto con el promotor, el investigador principal, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos y todos los que se consideren deben participar, según las buenas prácticas clínicas en este tipo de reporte.

Parte IX. Recolección y manejo de los datos

- 9.1. Se relacionan y describen todos los módulos que conformaron el “Cuaderno de recogida de datos” utilizado durante el ensayo (será anexo). Debe de especificarse si se utilizará el cuaderno de registro de datos electrónico o en papel. Se describen los procedimientos utilizados para la revisión y corrección de la información registrada. Se describen los procedimientos para el manejo y procesamiento de la información y la garantía de la calidad de estos. En un anexo del protocolo se describen las instrucciones generales para el completamiento de todos los modelos de registro de información del ensayo clínico. Si fuera necesario, se dan instrucciones más específicas en el “Manual de instrucciones al investigador”.
- 9.2. Procedimientos para conservar la información: en un anexo al protocolo del ensayo clínico se detallan los métodos previstos para el archivo de la documentación del ensayo.

Parte X. Estadística

- 10.1. Número de sujetos planificados: el número de sujetos que se propone incluir en el ensayo es justificado estadísticamente (según procedimientos normalizados de operaciones o procedimientos normalizados de trabajo para tamaño de la muestra aprobado en la instancia donde se labore el protocolo). En este acápite del protocolo se especifica el método utilizado y las consideraciones tenidas en cuenta para el cálculo del tamaño de la muestra. Se especifica la cantidad de sujetos a incluir en cada grupo, el número de sujetos a incluir adicionalmente para compensar las posibles pérdidas y abandonos y el total de sujetos a incluir.
- 10.2. Plan de análisis estadístico: se proporciona una descripción resumida del “Plan de análisis estadístico” (según los procedimientos normalizados de operaciones o procedimientos normalizados de trabajo relacionados con la actividad) propuesto para el ensayo (el plan es anexo en su totalidad al protocolo). Se relacionan los análisis previstos y las variables a evaluar estadísticamente en cada uno de estos análisis (datos generales sobre la inclusión y los grupos de estudio, exploración de datos, análisis de homogeneidad de los grupos, evaluación de la eficacia y análisis de los eventos adversos). Se dejan establecidos los sistemas que se utilizarán para el procesamiento estadístico. Son definidas y justificadas las consideraciones a tener en cuenta durante el procesamiento estadístico para el tratamiento de los datos desconocidos o no disponibles (*missing*), los datos de los sujetos que hayan interrumpido el tratamiento y los datos de los sujetos que constituyan pérdidas durante el seguimiento. Si estuviera previsto, se define y justifica el plan para análisis intermedios y las reglas para detener el ensayo. Se especifica el nivel de significación estadística que se usará.

Cualquier desviación o desviaciones del plan estadístico original debe describirse y justificarse en el protocolo o en el informe final, según proceda.

Si se considera procedente, para el caso de los ensayos clínicos a ciegas, se proporcionan instrucciones para mantener el enmascaramiento durante el análisis estadístico, así como las orientaciones para la apertura de los códigos, si procede, al finalizar el análisis intermedio o al finalizar el análisis estadístico.

Parte XI. Control y aseguramiento de la calidad

- 11.1. Se establecen las instrucciones, consideraciones prácticas y frecuencia para la ejecución del programa de monitoreo y de auditorías a los sitios clínicos. Los detalles del programa se expresan en un anexo al protocolo.
- 11.2. Acceso directo a los datos y documentos originales: el promotor debe especificar en el protocolo o en otro contrato escrito que el investigador o institución permitirá las monitorizaciones, auditorías, revisiones del Comité de Ética de la Investigación e inspecciones reguladoras relacionadas con el ensayo, facilitando el acceso directo a los documentos y datos originales.

Parte XII. Confidencialidad y política sobre las publicaciones

- 12.1. Se proporcionan instrucciones para mantener la confidencialidad de toda la información generada en el ensayo, así como para la presentación de publicaciones y trabajos científicos relacionados con los resultados del ensayo.
- 12.2. Debe quedar establecida la política sobre las publicaciones una vez terminado el ensayo.

Parte XIII. Referencias bibliográficas

- 13.1. Se relaciona, según orden de aparición, todo el material bibliográfico consultado para la elaboración del protocolo del ensayo. Para su cumplimiento se aplican las norma de Vancouver, según la última revisión publicada.

Parte XIV. Calendario general

- 14.1. Se elabora un plan de actividades con las fechas para su cumplimiento de manera que quede definido en el tiempo cada etapa principal del ensayo, dígame elaboración del protocolo, preparación de la ejecución, ejecución, manejo de datos y procesamiento estadístico de la información, e informe final del ensayo, así como el tiempo probable de entrega a la agencia reguladora de medicamentos, según corresponda y en dependencia del propósito del estudio.

Parte XV. Anexos

Se incluyen como anexo los documentos que se relacionan a continuación y otros que se consideren necesarios:

- 15.1. Listado de los investigadores de las instituciones participantes con su caracterización profesional y científica, y forma de localización.

- 15.2. Relación de los integrantes del Comité de Ética de la Investigación que aprobó el ensayo y la institución a que pertenecen.
- 15.3. Modelo de “Consentimiento informado”, que incluye el modelo de información al paciente y de las firmas aceptando participar en el ensayo.
- 15.4. Cuaderno de recogida de datos y las instrucciones generales para proceder a su completamiento y corrección.
- 15.5. Plan de análisis estadístico completo incluyendo las tablas y gráficos “mudos” que forman parte de este.
- 15.6. Programa de monitoreo a las instituciones de la investigación, con sus especificaciones.
- 15.7. Cronograma detallado del programa de evaluaciones del sujeto señalando la frecuencia de las visitas de evaluación, así como el número, volumen y periodicidad de la toma de muestras.
- 15.8. Se describen los procedimientos de los análisis o pruebas que se vayan a realizar, instrucciones al personal del ensayo: especificaciones para la realización de exámenes de laboratorio, al farmacéutico para el control de las dosis y de los códigos de aleatorización y para el personal del archivo de la institución.
- 15.9. Consideraciones prácticas para la ejecución del ensayo y para el manejo clínico de los sujetos. Se describe breve y claramente el plan del estudio: la duración del tratamiento, de las evaluaciones, de los periodos de seguimiento, los procedimientos a seguir en cada visita de evaluación, la conducta a seguir frente al sujeto desde que se considera su posible inclusión hasta la terminación del estudio. De ser necesario se presenta de forma gráfica un resumen de los eventos del ensayo.
- 15.10. Instrucciones en cuanto a la actitud a seguir en caso de desviaciones del protocolo: interrupciones o abandonos temporales del tratamiento, instauración de tratamiento alternativo, normas para el seguimiento evaluativo de esos sujetos en caso de ser posible y medidas para garantizar la recuperación de los sujetos o de la información acerca de estos.
- 15.11. Listado de los recursos materiales necesarios para llevar a cabo la investigación.
- 15.12. Se especificarán los deberes y responsabilidades de los participantes en el ensayo clínico según las buenas prácticas clínicas.

Bibliografía recomendada

- Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (2016). *Guía para la elaboración del protocolo de ensayo clínico. Procedimientos normalizados de trabajo*.
- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (2000). *Buenas prácticas clínicas*. Disponible en: [http://www.cecmecd.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir_buenas prácticas clínicas.pdf](http://www.cecmecd.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir_buenas_practicas_clinicas.pdf)
- Organización Panamericana de la Salud (2006). *Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas*. Grupo de trabajo en buenas prácticas clínicas.
- International Conference of Harmonization (2016). *Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2)*.
- Ministerio de Salud Pública (1998). Guía para realizar un protocolo de ensayo clínico con productos herbarios. *Rev Cubana Plant Med*, 3(2), 83-88.
- European Medicines Agency (2015). *Guideline for good clinical practice E6(R2)*. EMA/CHMP/ICH/135/1995.

Anexo 9.

Estudios de farmacovigilancia. Etapa 8 de esta guía

Ismary Alfonso Orta y Gisela Jiménez López

Existe la falsa creencia que los productos medicamentosos provenientes de plantas medicinales son inocuos, sin embargo, la práctica clínica ha demostrado que no sucede así, pues se tiene conocimientos sobre la eficacia y los riesgos que su uso comporta. Dentro de la seguridad y el uso racional de estos productos se hace necesario establecer recomendaciones para la realización de estudios de farmacovigilancia y con esto propiciar la evaluación adecuada de su relación beneficio-riesgo.

Las actividades a realizar para darle cumplimiento a la etapa 8 de la guía se abordan a continuación.

Paso 1. Plan de gestión de riesgos

El plan de farmacovigilancia debe ser presentado desde la etapa de registro. Como se trata de un producto nuevo ese plan de gestión de riesgos debe acompañarse de un plan de minimización de riesgos, si procede, según Resolución No. 215/2015 del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, que aprueba y hace cumplir la Regulación M81-15. “Buenas prácticas de farmacovigilancia para la industria farmacéutica. Medicamentos de uso humano”. Las actividades relacionadas con la gestión del riesgo incluyen la elaboración, aprobación y envío de documentos informativos sobre seguridad de los productos, gestión de respuesta a las solicitudes de información por parte de los notificadores y del público en general, comunicación de restricciones urgentes a medicamentos por motivos de seguridad y modificaciones de las condiciones de autorización relativas a farmacovigilancia, evaluación y comunicación inmediata de cambios en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos, así como coordinación de procesos de capacitación y entrenamiento en farmacovigilancia.

El plan de gestión de riesgos consta de dos partes principales, en la primera se debe incluir las especificaciones de seguridad del producto y el plan de farmacovigilancia, y en la segunda parte se debe evaluar la necesidad de actividades de minimización de riesgo y, si aplica, describir el plan de minimización de riesgos.

Plan de farmacovigilancia

En el plan de farmacovigilancia se deben especificar, para cada riesgo identificado o potencial, las medidas específicas que se utilizarán para caracterizar los riesgos y ampliar la información correspondiente a la seguridad del producto.

Se incluyen las investigaciones de farmacovigilancia activa que se requieran por ser un producto de reciente incorporación al mercado, porque esté presente alguna reacción adversa a medicamentos de interés para la vigilancia y protección de la salud, o porque sea interés del titular del registro del medicamento o del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, vigilar de forma intensiva.

Plan de minimización de los riesgos

Consiste en un programa estratégico de seguridad para alcanzar metas y objetivos específicos y para minimizar los riesgos conocidos de los medicamentos mientras se preservan sus beneficios. Se considera un plan selectivo de acción de seguridad.

Es recomendable que este plan se desarrolle con objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar las metas, lo que depende del tipo frecuencia y severidad del riesgo específico. Actualmente se usa una variedad de herramientas en los planes de minimización de los riesgos, que comprenden:

- Educación orientada y dirigida a comunicar los riesgos y los comportamientos de seguridad a los profesionales de la salud, mediante cartas y entrenamientos específicos, sistemas de recordatorio de procesos o adopción de usos y prescripciones que reduzcan el riesgo.
- Sistemas de acceso que guíen el uso, la prescripción y la dispensación de los medicamentos a las poblaciones adecuadas y que el acceso les confiera mayores beneficios y minimice los riesgos particulares. En el diseño del plan siempre se debe analizar caso por caso de acuerdo con el medicamento.
- Diseño de estrategias de prevención, ya que una parte importante de los acontecimientos adversos está dado por errores en las prácticas de utilización y reacciones adversas evitables. Puede incluir programas de farmacovigilancia intensiva o de seguimiento de reacciones adversas específicas, seguimiento de medicamentos de estrecho margen de seguridad o nuevos y seguimiento de grupos de población vulnerables. Respecto a las reacciones adversas no evitables, se debe pretender al menos su detección precoz, lo que no deja de ser una medida de prevención de la magnitud del daño.

Las actividades relacionadas con los plan de gestión de riesgo (estudios finalizados con sus resultados, estudios que se estén llevando a cabo con detalles del protocolo, informes parciales, procedimientos para la notificación de reacción adversa a medicamentos que se hayan corregido o modificado, así como las actividades descritas en el plan de minimización de riesgos) pueden ser objeto de inspección y auditoría de farmacovigilancia.

Paso 2

La inserción de las actividades de farmacovigilancia en el sistema de farmacovigilancia del laboratorio productor se realizan según las buenas prácticas de farmacovigilancia para la industria farmacéutica (Regulación M81-15 del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos) vigentes.

Paso 3

Para el cumplimiento de este paso se tiene en cuenta la evaluación continua del balance beneficio-riesgo, los estudios posautorización, incluyendo las evaluaciones económicas.

Evaluación del balance beneficio-riesgo

En la evaluación del riesgo, un tópico importante es establecer y juzgar si el riesgo identificado y cuantificado, es aceptable para la sociedad y en qué condiciones. Además de los datos sobre el riesgo del medicamento, debe considerarse su beneficio potencial y los riesgos y beneficios de las alternativas tera-

péuticas cuando existan. La evaluación de la relación beneficio-riesgo es un proceso que requiere datos, a los que hay que añadir un elemento de valor. Para la evaluación de la aceptabilidad social de los riesgos asociados es necesario utilizar la asesoría de expertos o comités de expertos.

Estudios de vigilancia posautorización observacionales y de seguridad

La realización de estudios de vigilancia posautorización y estudios de vigilancia posautorización de seguridad debe ajustarse a un protocolo de investigación que debe incluir la metodología de investigación en salud. Debe contar con estas partes:

- Introducción, antecedentes y problema de investigación.
- Metodología: tipo de estudio, criterios de inclusión y exclusión, principales variables, fuente de obtención de información, técnicas de análisis y presentación de resultados y consideraciones éticas.

Al finalizar el estudio las reacciones adversas a medicamentos encontradas deben ser incluidas en la base de datos de farmacovigilancia del titular de registro de medicamento y enviada con la periodicidad descrita al grupo de seguridad del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. En caso de presentarse una reacción grave o serie de casos debe comunicarse de forma expedita, de acuerdo con la resolución vigente.

Evaluación económica

Para el diseño de estos estudios se toma como referencia la guía metodológica de Cuba vigente para la evaluación económica en salud, la que es señalada en los documentos de referencia.

Esta guía está conformada en cuatro partes. La primera de estas toma la forma de un esquema de los pasos que se deben seguir en una evaluación económica. Se presenta un conjunto de recomendaciones, las que aparecen como referencias en el esquema antes mencionado. La tercera parte es un modelo resumen para la presentación del resultado final de la evaluación económica. Finalmente, se ofrece un glosario de conceptos y términos útiles para la aplicación de la evaluación económica.

Bibliografía recomendada

- Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (2002). Resolución 57/2002. Normas y procedimientos farmacovigilancia.
- Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (2007). Resolución BPRS 04/2007. Reglamento de vigilancia.
- Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (2008). Resolución 70/2008. Procedimientos de farmacovigilancia. Procedimientos normalizados de operaciones 001, 002, 003 y 004.
- Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (2015). Resolución 18/2015. Regulación 76/15. Requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad de medicamentos.
- Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (2015). Resolución 126/2015. Regulación M78/15. Requisitos para la comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta. Relacionado con medicamentos durante la comercialización.
- Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (2015). Resolución 215/2015. Regulación M81-15. Buenas prácticas de farmacovigilancia para la industria.
- Gálvez González, A. M. (2003). Guía metodológica para la evaluación económica en Cuba. *Revista Cubana Salud Pública*, 30(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662004000100005&lng=es



Esta guía constituye el criterio de un grupo de expertos cubanos para el desarrollo de un fitomedicamento. Representan a los principales centros de investigación/producción y de investigación (universidades) del país en materia de investigación y producción de medicamentos originados de plantas medicinales, terrestres o acuáticas. El proyecto fue gerenciado por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y auspiciado por la Representación de la Organización Panamericana de la Salud en Cuba.

La *Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento* llena el vacío científico-metodológico de investigación, no solo de Cuba. Su aplicación permitirá desarrollar científica y éticamente nuevos fitomedicamentos que podrán ser registrados por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Esto fortalecerá las alternativas terapéuticas de la medicina natural y tradicional en el país, al contar con fitomedicamentos eficaces y seguros.

Contempla de manera integradora, el proceso para el desarrollo de este tipo de producto, desde su etapa inicial, la selección de las plantas dirigida a la solución de un problema de salud, y los muy importantes aspectos botánicos y agronómicos, hasta desarrollar los diferentes tipos de investigaciones no clínicas y ensayos clínicos, que permitan su registro. Incluye además, el proceso de actividades posregistro, según las buenas prácticas de farmacovigilancia. Todo fue concebido en el cumplimiento de buenas prácticas clínicas y la ética de la investigación.



ecimed

ENTIDAD PÚBLICA MEDICA

www.ecimed.sld.cu

ISBN 978-959-313-099-9



9 789593 133099