

Análisis crítico de ensayos clínicos de preparaciones de medicina herbal china

Jorge González Barahona*, Ana Belén Fernández Martínez, Francisco Javier de Lucio Cazaña.

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, CP: 28800.

Resumen

La Medicina Herbal China (MHC) es un arte con más de 2000 años de antigüedad basado en la experiencia extraída del uso de plantas. Se han descrito varios casos de toxicidad relacionada con MHC y actualmente su consumo está extendido a nivel mundial. Esto genera un cierto riesgo sólo justificable si existen pruebas de eficacia. **Objetivos:** 1) Evaluar las pruebas de eficacia de los Ensayos Clínicos (EC) en MHC accesibles en bases de datos 2) Estudiar indicadores bibliométricos de estos EC 3) Analizar la calidad metodológica 4) Identificar los principales errores. **Resultados y Discusión:** El 61% de los EC en MHC analizados presentaron una calidad metodológica pobre, de manera que sólo un 31 % cumplía los requisitos exigibles para proceder a analizar su eficacia: solo uno de ellos sugirió ser eficaz. Las supuestas cualidades curativas de la MHC requieren más EC bien realizados. **Conclusiones:** Salvo alguna excepción, no existen pruebas fiables de la eficacia de la MHC como sistema terapéutico.

Palabras clave: Medicina Herbal China, Ensayos Clínicos, Eficacia.

Cita: González J, Fernández A B, Lucio F J (2013) Análisis crítico de ensayos clínicos de preparaciones de medicina herbal china. *Dianas* 2(1): e20130304. ISSN 1886-8746 dianas.20130304 URI

Editores: María José Carmena y Alberto Domingo, Departamento de Biología de Sistemas, Unidad de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.

Recibido: 6 de julio, 2012

Copyright: © 2013 Gonzalez et al. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported. http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.es_ES

*E-mail: j.gonzalez@uah.es



Introducción

La Medicina Herbal China (MHC) es un arte con más de 2000 años de antigüedad basado en la experiencia extraída del uso de plantas. Es un sistema holístico en el que la salud se concibe como un equilibrio de los 5 elementos (Fuego, Tierra, Agua, Madera y Metal), que se vinculan con un órgano Yin y un órgano Yang, y cuyo desequilibrio (enfermedad) causa una alteración de la energía vital (qi) que fluye por los conductos corporales denominados meridianos. Para tratar estos desequilibrios se usan combinaciones de 2-40 plantas que se clasifican en 4 tipos: El Emperador representa las hierbas que tratan los síntomas principales y sus causas subyacentes. El Ministro ayuda al Emperador y también trata los síntomas menores y sus causas subyacentes. El Soldado ayuda al Emperador y al Ministro, pero también elimina posibles toxinas y efectos secundarios. Por último el Embajador asegura que la fórmula llegue a los órganos y meridianos indicados.

Actualmente el consumo de MHC está extendido a nivel mundial debido a la creencia popular que relaciona “natural y tradicional” con “seguro y efectivo”. Sin embargo se han descrito numerosos casos de toxicidad relacionada con MHC, incluyendo muertes por cardiotoxicidad, y adulteraciones de preparaciones herbales con principios activos occidentales [1]. El fácil acceso a estas sustancias a través de internet y la incapacidad de controlar su uso por parte de las agencias sanitarias generan un alto riesgo en la salud pública que sólo se puede justificar debido a su eficacia.

La herramienta empleada y mayoritariamente aceptada para evaluar la validez de una terapia son los Ensayos Clínicos Aleatorizados Controlados (ECAs), que permiten probar de manera rigurosa en seres humanos la eficacia y la seguridad de los tratamientos, los medicamentos, o las pruebas diagnósticas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) especifica que se requiere un grado de evidencia A (meta-análisis o al menos 1 ECA controlado) para confirmar o aprobar el uso de un medicamento. Éste ensayo clínico (EC) debe ser aleatorizado, doble ciego, controlado, con un tamaño muestral adecuado (>100 pacientes) y comparado contra placebo y/o fármaco en una población homogénea [2].

Por ello el presente estudio pretende buscar y evaluar las pruebas de eficacia documentada en Ensayos Clínicos de MHC mediante: 1) Localizar en bases de datos los EC publicados sobre MHC. 2) Evaluación de la calidad metodológica de los EC. 3) Análisis de pruebas de Eficacia en EC. 4) Errores más persistentes en los EC en MHC.

Métodos

Características bibliométricas de las publicaciones de EC en MHC

Estudio de las características de las publicaciones sobre EC en MHC (Timespan=2000-2012). Los criterios de inclusión fueron artículos relacionados con MHC pertenecientes a publicaciones de la región de China, occidentales y asiáticos (excepto China) publicados en inglés. Utilizando los límites ofrecidos por PubMed se analizaron los diversos datos bibliométricos en una investigación de los 200 artículos más recientes de los 1765 (11,33 % de la muestra). Durante la investigación se excluyeron 9 resultados que no cumplían los criterios de inclusión.

1- ¿Se describe el EC como aleatorizado?		
SÍ = 1 Punto	NO = 0 Puntos	
2- ¿Se describe el método de aleatorización y éste es adecuado?		
SÍ = 1 Punto	NO = 0 Puntos	INADECUADO = -1 Punto
3- ¿El EC es un doble ciego o mejor?		
SÍ = 1 Punto	NO = 0 Puntos	
4- ¿Se describe el método de cegamiento y éste es adecuado?		
SÍ = 1 Punto	NO = 0 Puntos	INADECUADO = -1 Punto
5- Hay una descripción de las pérdidas y abandonos a lo largo del EC?		
SÍ = 1 Punto	NO = 0 Puntos	

Tabla 1. Escala de Jadad

Evaluación de la calidad metodológica de EC

Se utiliza la escala de Jadad. Puntuación de 0-5 que permite evaluar los sesgos del EC debidos a aleatorización, enmascaramiento y descripción de pérdidas. Un valor con la escala de Jadad <3 correspondería con un EC de baja calidad y por el contrario un valor de 5 sería un EC con calidad metodológica rigurosa [3].

A pesar de la amplia aceptación de esta escala consideramos que las preguntas 3 y 5 deberían ser evaluadas por un 2º analista para corregir la subjetividad de la valoración.

Localizar en bases de datos EC publicados con Medicina Herbal China (MHC) y plantas de uso occidental (como control).

Se procedió a hacer una revisión de las publicaciones sobre Ensayos Clínicos (EC) en Medicina Herbal Tradicional China (MHC) en las bases de datos de Cochrane Plus y PubMed.

La primera contiene más de 430.000 EC controlados así como revisiones sistemáticas y meta-análisis. Además hay información traducida de EC chinos a los que no habríamos podido tener acceso de otra manera. PubMed tiene búsqueda por términos descriptores (Medical Subject Heading o MeSH): un glosario de vocabulario biomédico controlado que emplea Medline y otras bases de datos bibliográficas para procesar la información. Permite obtener resultados precisos al incluir sinónimos, referencias cruzadas, materias... de los términos de búsqueda. Actualmente abarca más de 33000 términos ordenados en estructuras jerárquicas denominadas árboles, que son revisados anualmente [4]. Por ello, nos asegura recuperar la mayor cantidad posible de artículos.

Posteriormente se llevaron a cabo las siguientes búsquedas:

Localización de revisiones sobre EC en MHC (Timespan=1993-2012): Se incluyeron un total de 12 revisiones que evaluaron 273 EC individuales.

Localización de EC individuales en MHC: Una vez que se obtuvo la información de las revisiones de EC fuimos conscientes de la necesidad de adentrarnos detalladamente en los EC en MHC para obtener información relevante que podía haber sido obviada en las revisiones (Ver pie de página¹ para ejemplo de términos englobados).

PubMed	("Drugs, Chinese Herbal"[Mesh] OR "Medicine, Chinese Traditional"[Mesh]) NOT ("Moxibustion"[Mesh] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh] OR "Breathing Exercises"[Mesh] OR "Massage"[Mesh]) (Limits Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews, Humans and English)	1093 Resultados
Cochrane Plus	Traditional Chinese Herbal Medicine	119 Resultados

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda de Revisiones de EC en MHC

MeSH	RESULTADOS
"Drugs, Chinese Herbal"[Mesh]	23257
"Medicine, Chinese Traditional"[Mesh]	9982
("Drugs, Chinese Herbal"[Mesh] OR "Medicine, Chinese Traditional"[Mesh])	30995
("Moxibustion"[Mesh] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh] OR "Breathing Exercises"[Mesh] OR "Massage"[Mesh])	21474
("Drugs, Chinese Herbal"[Mesh] OR "Medicine, Chinese Traditional"[Mesh]) NOT ("Moxibustion"[Mesh] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh] OR "Breathing Exercises"[Mesh] OR "Massage"[Mesh])	29149
("Drugs, Chinese Herbal"[Mesh] OR "Medicine, Chinese Traditional"[Mesh]) NOT ("Moxibustion"[Mesh] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh] OR "Breathing Exercises"[Mesh] OR "Massage"[Mesh]) Limit Human, Clinical Trial and Free Full Text Available	220

Tabla 3. Estrategia de búsqueda de EC individuales en MHC

De estos 220 EC analizamos los 95 (43,18 %) escritos en inglés.

De ésta manera incluimos 28 EC de MHC en nuestro estudio bajo los siguientes criterios:

Inclusión: EC en humanos sobre MHC escritos en inglés.

Exclusión: EC en humanos sobre MHC con otra MHC como control.

Al analizar estos resultados surgió la cuestión de si estas características que observábamos eran propias de la MHC o generales al estado del arte de la fitoterapia.

Por ello se decidió realizar una investigación de EC con las 3 plantas más utilizadas en EEUU (Timespan=1998-2012), la *Echinacea sp*, *Allium sativum* y *Ginkgo biloba*, con objeto de confirmar las diferencias o similitudes respecto a la MHC y se seleccionaron los 62 EC disponibles [5].

Resultados y Discusión

Características bibliométricas de las publicaciones de EC en MHC

Nuestros datos muestran que durante el periodo de noviembre de 2010 al 2012 aunque los autores chinos eran los que mayoritariamente investigaban en éste campo (76,5 % autores chinos y un 13,5 % occidentales), lo cual indica una falta de interés en occidente, estaban produciéndose cambios para dar a conocer la medicina herbal tradicional china. El número de publicaciones sobre EC en MHC en inglés y

¹ Utilizando la búsqueda por términos descriptores al introducir los términos "Chinese Herbal Medicine" el sistema indica que el MeSH es "Drug, Chinese Herbal" que incluye "Chinese Drugs Plant, Chinese Herbal Drugs, Herbal Drugs Chinese, Plant Extracts Chinese, Chinese Plant Extracts and Extracts Chinese Plant".

chino es semejante hasta 2009, momento en el cual se produce un punto de inflexión en las publicaciones en chino. Aquí empiezan a bajar durante los siguientes años, mientras las publicaciones en inglés siguen aumentando. Ello parece mostrar el interés de los científicos chinos por mostrar sus hallazgos al mundo. También aumenta en este periodo las publicaciones de MHC en revistas occidentales (con mayor factor de impacto que las propias chinas, en las que durante muchos años se ha publicado la mayoría de los trabajos de MHC), perdiéndose muchas veces para el conocimiento occidental, ya que dichas revistas tienen en general un nulo o bajo factor.

Las publicaciones sobre MHC tuvieron las siguientes características:

Revistas	Total (N)	%	No indexadas (N)	Factor de Impacto	Factor de Impacto (5 años)
Asiáticas	10	5,23	1	0.945	1.268
Occidentales	121	63,35	4	3.214	3.322
Chinas	60	31,41	27	0.672	0.852

Tabla 4. Características de las publicaciones sobre MHC²

Evaluación de la calidad metodológica de los EC

Los resultados de la investigación muestran que un alto porcentaje (61 % en MHC y 67 % en las plantas de uso occidental *Echinacea sp*, *Allium sativum* y *Ginkgo biloba*) presentan una calidad metodológica pobre. Tan sólo un 39 % de los EC en MHC cumplen con los requisitos para ser evaluados como de calidad aceptable.

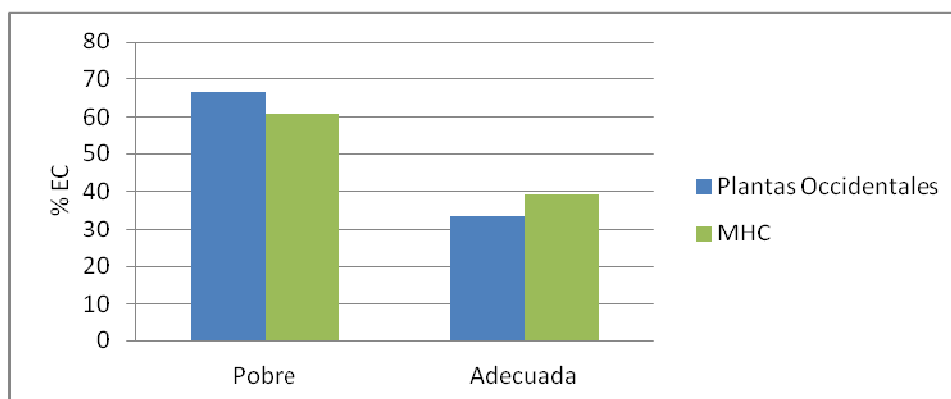


Figura 1: Calidad metodológica de EC

Análisis y Descripción de Procesos	%
Descripción de Análisis de Metales Pesados	10,71
Control Microbiológico	10,71
Descripción del proceso de manufactura	7,14
Tiempo de recogida de la planta	3,57
Condiciones almacenamiento de hierbas	3,57
Análisis de Pesticidas	3,57

Tabla 5: Errores encontrados en los EC analizados I

² Los índices de impacto fueron obtenidos del ISI Web of Knowledge (Journal of Citation Reports) 2010 JCR Science Edition (Para simplificar la obtención de resultados se usó para todas las publicaciones la JCR 2010 y no la de cada año de publicación) [6]

Nuestros datos concuerdan con análisis de otros autores sobre MHC [7].

Es igualmente importante destacar la falta de control de calidad en todo el proceso de las plantas usadas en los EC de MHC, encontrándose: sólo hubo 1 artículo que describía la confirmación de las especies botánicas usadas, el proceso de manufactura incluyendo tiempo de recogida, condiciones de almacenamiento y análisis microbiológico y de pesticidas.

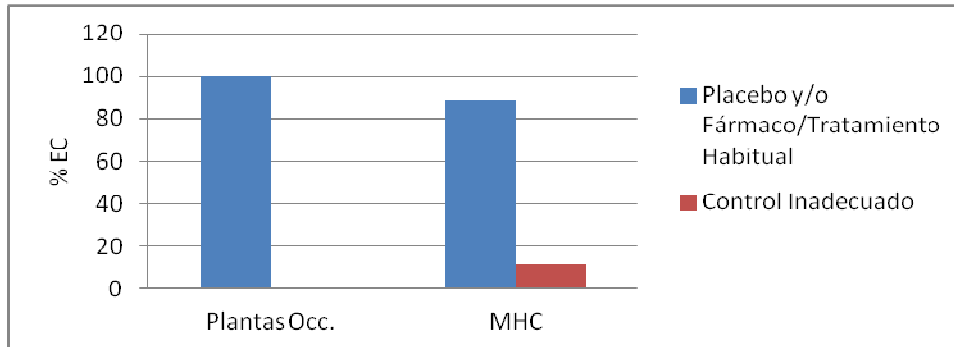


Figura 2: Tipo de control usado en EC

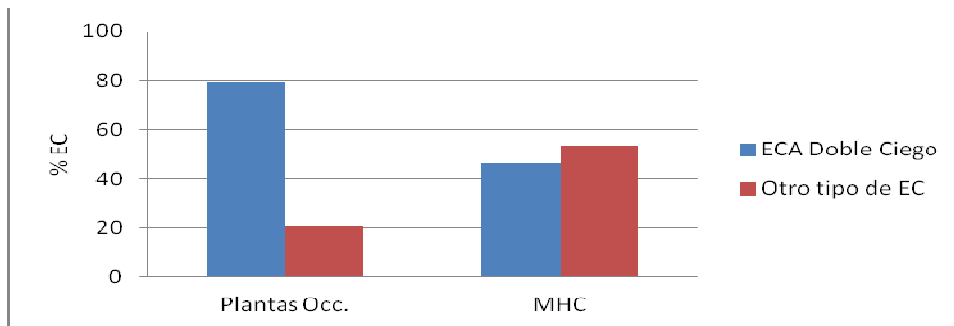


Figura 3: Tipo de EC realizados

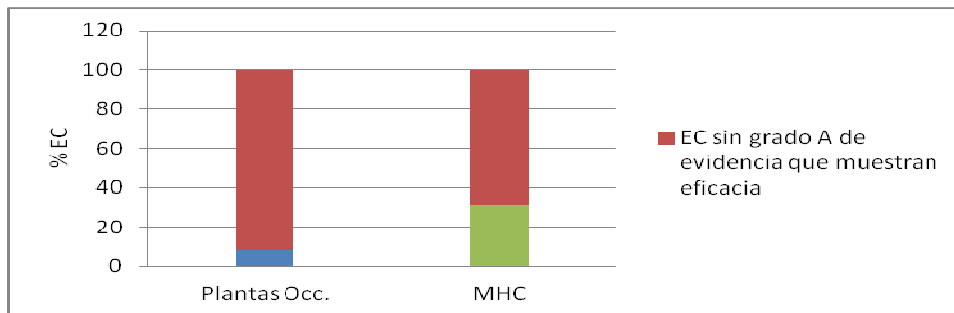


Figura 4. Fuerza de la Evidencia de Eficacia en EC

Análisis de pruebas de Eficacia en EC

Los EC en MHC incluidos en nuestro estudio se centran en el tratamiento de enfermedades comunes en Occidente: Hepatitis B crónica, rinitis alérgica, enfermedades cardiovasculares, infecciones de tracto respiratorio... intentando demostrar que el uso de plantas naturales puede ser eficaz para estas dolencias y podrían ser una alternativa terapéutica a tener en cuanto por los facultativos.

Del total de 90 EC estudiados, 56 (62,22 %) de ellos afirmaban demostrar eficacia o indicios de eficacia, 31 (50,00 %) en plantas de uso occidental y 26 (92,86 %) en MHC. Resulta curioso el alto porcentaje de eficacia descrito en MHC ya que, o bien contiene el futuro en la investigación de nuevas moléculas y fármacos o existen errores en sus métodos que introducen un sesgo de mayor eficacia de la real.

De los 31 EC que afirmaban demostrar eficacia en las 3 plantas de uso occidental analizadas, 31 (100 %) habían incluido un control adecuado (placebo y/o fármaco/tratamiento habitual). En los EC de MHC 23 (88,46 %) utilizaron un control adecuado frente a 3 (11,54 %) que no cumplían este requisito.

La importancia de un control adecuado parece ser tenida en cuenta por ambos grupos, si bien los controles en MHC presentan a menudo sesgos en el enmascaramiento adecuado del placebo por las características organolépticas de la preparación herbal [8].

Del total de EC que han mostrado eficacia y un control adecuado, 27 (87,1 %) de los EC occidentales cumplen el requisito de ser ECAs doble ciego. En MHC sólo 13 (56,52 %) EC cumplen este mismo criterio, lo cual puede mostrar la falta de rigor científico por parte de los autores de MHC a la hora de realizar sus estudios o la falta de financiación para realizar un ensayo clínico adecuado.

Al valorar conjuntamente la calidad metodológica y los requisitos para demostrar un grado A de evidencia de eficacia se obtiene la siguiente gráfica:

Las pruebas necesarias para demostrar la existencia de eficacia de una planta o preparación herbal tan sólo se consiguen en 3 (8,57 %) de los EC en plantas de uso occidental analizados y en 8 (30,77 %) de los EC en MHC. Estos bajos porcentajes además se ven agravados en la MHC al tener en cuenta que sus resultados son limitados dado que sólo se encontró 1 EC por cada tipo de preparación herbal.

Los EC en plantas se encuentran por tanto en una situación precaria que imposibilita la aceptación de resultados de eficacia en la mayoría de estudios, y aunque parece que existe una mayor eficacia en la MHC, esto es cuestionable teniendo en cuenta los errores más frecuentes encontrados durante nuestro análisis (Tabla 5).

Las atribuciones de cualidades curativas de plantas son, por tanto, tema de controversia.

Errores más frecuentes en los EC en MHC

Los EC en MHC muestran en su mayoría problemas persistentes que deben ser tenidos en cuenta en el futuro para su mejora. Entre los más importantes se encuentra la falta de descripción de efectos secundarios, que imposibilita la correcta comparación con el fármaco de referencia para dilucidar el tratamiento más seguro. Además desde un punto de vista ético los EC muestran una preocupante carencia de obtención del consentimiento escrito y estudio previo por un comité, así como un elevado porcentaje (21,42 %) en los que no existe una confirmación de la patología.

Descripción del error	%
Falta de confirmación de las especies botánicas usadas	82,14
Falta de estudio estadístico previo para calcular tamaño muestral para significancia	75,00
No se describe procedencia de las plantas	64,29
Falta de descripción de efectos secundarios	46,43
Estudio no aprobado por comité ético	46,43
No describen obtención del consentimiento escrito	42,86
Falta de descripción de las plantas de la preparación	25,00
Criterios de inclusión no-descritos	25,00
Criterios de exclusión no-descritos	25,00
No existe confirmación de la patología	21,42
No se describe duración del Tratamiento	17,86
Conflictos de Interés	3,57

Tabla 5. Errores encontrados en los EC analizados II

Los datos obtenidos en nuestro estudio concuerdan con un artículo recientemente publicado en el “British Journal of Psychiatry” en el cual se llevó a cabo un estudio de la estadística utilizada en artículos publicados encontrándose que un 88 % de las revistas médicas chinas contenían errores estadísticos, y si bien este dato es importante ya que como se vio anteriormente los autores chinos tienden a publicar en revistas chinas de baja calidad, quizás lo sea más aún el hecho de que en occidente éste dato es del 40 % [9].

Para la aceptación y comercialización de preparaciones de MHC en occidente se deberá realizar una industrialización del proceso, haciéndose importante un adecuado protocolo de control de calidad. Al tratarse de preparaciones herbales, con un alto nivel de complejidad en cuanto a componentes, la

aplicación de técnicas ómicas ofrece posibilidades para solventar los problemas actuales. La proteómica y metabolómica, y más concretamente, el uso de la tecnología de LC-NMR (Cromatografía Líquida-Espectroscopía de Masas) permite la obtención de la “fingerprint” de cada especie botánica así como la detección de los principios activos y metabolitos. Este proceso evitaría manipulación de los extractos, sería una técnica no-destructiva, de alta reproducibilidad y rápida que además permitiría una caracterización estructural de principios activos [10].

Conclusiones

No existen evidencias de eficacia que avalen el uso terapéutico de la MHC. La falta de EC realizados teniendo en cuenta los estándares de la OMS para demostrar un grado A de evidencia de eficacia dificultan la posibilidad de esclarecer la utilidad terapéutica de las preparaciones herbales.

Hay falta de Control de Calidad en la industria de la MHC. Las deficiencias en los procesos de manufactura explican los graves problemas sanitarios descritos a nivel mundial con el uso de la MHC.

Sin embargo, la MHC sigue presentando un potencial terapéutico que se está desaprovechando. Ejemplos como el descubrimiento de la Artemisina para el tratamiento de la malaria resistente o el Dantonin para la angina de pecho crónica estable, que actualmente se encuentra en Fase III por la FDA, muestran que se debe continuar estudiando el amplio banco de preparaciones de la MHC, que podría ofrecer el descubrimiento de nuevos fármacos para la medicina occidental.

Referencias

1. Shaw D. 2010. Toxicological risks of Chinese herbs. *Planta Medica*.76 (17):2012-8.
2. Primo J. 2003. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día*. Symposium “Gestión del conocimiento y su aplicación en la Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal” Valencia.
- 3- Jadad R.A. et al. 1996. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials*. 17(1):1-12
4. Pinillo León AL, Cañedo Andalia R. 2005. EL MeSH: una herramienta clave para la búsqueda de información en la base de datos Medline. *Acimed*.13 (2)
5. Bent S. and Ko R. 2004. Commonly used herbal medicines in the United States: A review. *American Journal of Medicine*. 116(7):478-85.
6. Thomson Reuters. 2010. ISI Web of Knowledge (Journal of Citation Reports). JCR Science Edition.
7. Zhan T. 2011. A systematic review of RCTs and quasi-RCTs on traditional Chinese patent medicines for treatment of chronic hepatitis B. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 31(4):288-96.
8. Qi GD et al. 2008. Placebos used in clinical trials for Chinese herbal medicine. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2(2):123-7
9. He J. et al. Statistical reporting in Chinese biomedical journals. *Lancet*. 373: 2091–2093
10. Gilard et al. 2010. Quality Control of Herbal Medicines Assessed by NMR. *Current Pharmaceutical Analysis*. 6: 234-245