

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA**



**LA MEDICINA HERBAL CHINA EN  
EL CONTEXTO DE LA SALUD  
PÚBLICA EUROPEA**

**TESIS DOCTORAL**

**Noelia Tejedor García**

**2012**





**D. Francisco Javier de Lucio Cazaña**, Catedrático de Universidad, del  
Departamento de Fisiología de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada: "*La medicina herbal china en el contexto de la salud pública europea*", presentada por **D<sup>a</sup>. Noelia Tejedor García** para optar al Título de Doctor por la Universidad de Alcalá, ha sido realizada bajo su dirección, en el Departamento de Fisiología de la Universidad de Alcalá, y cumple todos requisitos legales para proceder a su defensa pública.

Y, para que conste y surta todos los efectos oportunos, firman el presente certificado en Alcalá de Henares, a 25 de septiembre de 2012.





**D. Ricardo J. Bosch Martínez, Profesor Titular de la Universidad de Alcalá y  
Director del Departamento de Fisiología**

**CERTIFICA:**

Que la Tesis Doctoral titulada: "*La medicina herbal china en el contexto de la salud pública europea.*", presentada por *D<sup>a</sup>. Noelia Tejedor García* para optar al Título de Doctor por la Universidad de Alcalá, y realizada bajo la dirección del Doctor D. Francisco Javier de Lucio Cazaña, cumple todos requisitos legales para proceder a su defensa pública.

Y, para que conste y surta todos los efectos oportunos, firma el presente certificado en Alcalá de Henares, a 25 de septiembre de 2012.


*Read not to contradict and confute,  
nor to believe and take for granted,  
nor to find talk and discourse,  
**but** to weigh and consider.*

*Francis Bacon, 1625*

*A mis padres*



Durante estos años numerosas personas han colaborado en la realización de esta Tesis. Gracias a sus aportaciones profesionales y personales he podido llegar a este momento de mi vida y no puedo acabarlo sin expresar unas palabras de agradecimiento a cada uno de vosotros:

*Javier*, gracias por la oportunidad, por haber confiado en mí, por la increíble paciencia, la flexibilidad y la disponibilidad. Gracias por todo lo que me has enseñado, por tus consejos y tu experiencia. Gracias por haberte embarcado en esta aventura. Gracias especialmente por los fabulosos viernes, por los sábados, los domingos y el resto de los días.

*M<sup>o</sup> José*, por tu apoyo inicial, por ser mi guía en los primeros pasos. Sin tu motivación y comprensión en esos momentos tan difíciles nada de esto sería realidad.

*Laura*, gracias por tu ayuda y por ser la mejor y más divertida compañera de viaje.

*Ana*, gracias por estar siempre dispuesta a ayudarme, por tu compañía, por ser infatigable, por tus ánimos y por tu inagotable alegría.

Gracias a *mis compañeros del Máster*, especialmente a *Eva*, muchas gracias por tu ayuda. Gracias también a la colaboración fundamental de los que ya son o serán grandes farmacéuticos: *Raúl, Miguel Ángel, Jorge, Mercedes, Paula, Coral y Javier*.

También quiero mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas, organismos e instituciones que han aportado sus conocimientos y han sido fundamentales para la elaboración de esta Tesis. Especialmente a los Técnicos Superiores de Salud Pública *Pablo Sánchez y Gloria Reyes*.

Gracias a *Lina y Lorena* por su paciencia, cariño y comprensión.

Gracias a *mis amigos* que siempre han estado cuando los he necesitado. A vuestro lado todo es más fácil. Es un privilegio teneros cerca.

El agradecimiento más profundo es para mí estupenda *familia*, pilar fundamental de mi vida. Gracias por soportar y comprender mis numerosas ausencias. A *mi padre*, por contar siempre con su cariño y su apoyo incondicional. A *Magin*, gracias por tu tesón, tu cariño y tu infinita paciencia. Sin vosotros nada de esto habría sido posible. Gracias por todo.

*Gracias a todos.*





# **Abreviaturas y siglas**





AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.  
AESAN: Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición.  
CA: Complementos Alimenticios.  
CBI: Ministry of Foreign Affairs of the Netherlands.  
CIMA: Centro de Información online de Medicamento de la AEMPS  
COFB: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona.  
COFM: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid.  
COFS: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla.  
CN: Código Nacional  
EC: Ensayo Clínico.  
ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.  
EMA: European Medicines Agency.  
FI: Factor de Impacto  
GCP: Good Clinical Practice.  
GMP: Good Manufacturing Practices.  
HMPC: Comité de la EMEA de Medicamentos a base de plantas  
INT: Instituto Nacional de Toxicología  
IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry  
MABP: Medicamento A Base de Plantas.  
MCA: Medicina Complementaria y Alternativa.  
MHC: Medicina Herbal China.  
MSC: Ministerio de Sanidad y Consumo.  
MABPT: Medicamento A Base de Plantas Tradicionales  
MTC: Medicina Tradicional China.  
OIG: Office of Inspector General. U.S. Department of health and human services  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PABPM: Producto a Base de Plantas Medicinales  
RD: Real Decreto.  
RSI: Registro General Sanitario de Alimentos.  
SFDA: State Food and Drugs Authority.  
SJR : Scientific Journal Rankings  
SEPRONA: Servicio de Protección de la Naturaleza.  
UE: Unión Europea.  
WOK: Web of Knowledge



# Índice





<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1. Las plantas medicinales en el contexto de la salud pública	3
1.1 Consumo	3
1.2 Toxicidad y eficacia	5
1.3 Legislación	6
2. La Medicina Herbal China en el contexto de la Medicina Tradicional China	8
2.1 Introducción a la Medicina Tradicional China (MTC)	8
2.2 Medicina Herbal China (MHC)	9
2.3 La MHC en el sistema de salud chino	11
2.4 Eficacia	13
2.5 Toxicidad	14
3. Anexos	18
Anexo 1: Breve historia de la MTC	18
Anexo 2: Procesamiento de plantas para MHC	20
1. Recomendaciones de la EMA y la IUPAC	20
2. Ejemplo de procedimientos farmacéuticos que modifican la actividad de las MHC	23
<b>2. Objetivos</b>	<b>23</b>
<b>3. Metodología</b>	<b>27</b>
1. Fuentes de documentación	29
1.1 Bases de datos consultadas	29
1.2 Otras fuentes	31
2. Búsqueda en PubMed usando Medical Subject Headings	32
3. Análisis de la producción científica en MHC	33
3.1 Estrategias de búsqueda	33
3.2 Elección de controles	34
4. Localización de evidencias de eficacia de la MHC	35
4.1 Ensayos clínicos	35
4.2 Estudios en animales	36
4.2.1 Estudios en siete situaciones patológicas	36
4.2.2 Las publicaciones sobre cáncer y el "estado del arte" de	37



---

la investigación en MHC en modelos animales de enfermedad	
5. Anexos	39
Anexo 1: Direcciones de las bases de datos consultadas en la web	39
Anexo 2: Estrategia de búsqueda de los controles usados en el análisis de la producción científica de la MHC	39
1. Aspirina	39
2. Plantas medicinales (excluida la MHC)	40
3. Homeopatía	40
4. Acupuntura	41
<b>4. Resultados</b>	<b>43</b>
I. Análisis bibliométrico de la MHC	45
1. Áreas más activas	47
2. Características de la producción científica	47
3. El mundo científico occidental frente a la MHC	50
4. Estudios en animales	50
5. Anexos	54
Anexo 1: Resultados de los controles usados en el análisis de la producción científica de la MHC	54
Anexo 2: Búsqueda en Pubmed de los estudios en animales	55
II. Eficacia de la MHC	59
1. Ensayos clínicos	61
1.1 Datos de China	61
1.2 Datos de las revisiones Cochrane	62
1.2.1. Análisis general	62
1.2.2. Tipología	62
1.2.3. Errores más significativos	64
1.2.4. Indicios de eficacia	65
2. Estudios en animales de experimentación	68
2.1 Tratamiento con MHC de 7 situaciones patológicas seleccionadas	68
2.2.1 Psoriasis	69
2.2.2 EPOC	70



---

2.2.3 Hipertensión	71
2.2.4 Alzheimer	72
2.2.5 Diabetes mellitus	73
2.2.6 Enfermedades fibróticas	74
2.2.7 Cáncer	76
2.2 Aspectos metodológicos	76
2.3 Trabajos más significativos publicados en cáncer y el “estado del arte” de la investigación en MHC en modelos animales de enfermedad	80
2.3.1 Características de la muestra	80
2.3.2 Análisis individualizado	84
3. Anexos	88
Anexo 1: Revisiones Cochrane no incluidas en el estudio	88
Anexo 2: Características de las revisiones Cochrane utilizadas	89
1. Trastornos ginecológicos	89
2. Trastornos cardíacos	89
3. Trastornos respiratorios	90
4. Infarto cerebral	90
5. Alivio secundario a quimioterapia del cáncer	91
6. Trastornos endocrinos	91
7. Trastornos neurológicos	92
8. Trastornos diversos	92
Anexo 3: Criterios de inclusión en las revisiones: controles	92
Anexo 4: Estrategias de búsqueda en modelos animales de enfermedad y resultados	94
1. Psoriasis	94
2. EPOC	94
3. Hipertensión	95
4. Alzheimer	95
5. Diabetes mellitus	96
6. Enfermedades fibróticas	96
Anexo 5: Estrategia de búsqueda de artículos de cáncer en modelos animales	98
1. Tratamientos con MHC	96
2. Tratamiento con antineoplásicos (control)	98
Anexo 6: Artículos seleccionados sobre tratamiento del cáncer con MHC y resultados pormenorizados de su análisis	99

---

III. Marco legal y riesgos asociados al consumo de la MHC	101
1. Marco legal actual	103
1.1 Medicamentos a base de plantas medicinales	103
1.2 MHC	105
1.2.1 Autorización como cosmético	107
1.2.2 Autorización como alimento	110
1.3 Comercialización en España de MHC con indicaciones terapéuticas	112
2. Riesgos asociados al consumo de MHC	116
2.1 Datos globales	116
2.2 Casos con implicación española	118
3. Anexos	120
Anexo 1 Indicaciones de los MABPT autorizados en España	120
Anexo 2 Reglamentación de las declaraciones nutricionales y saludables	120
<b>5. Discusión</b>	<b>123</b>
1. Investigación en MHC	125
2. Eficacia de la MHC	126
3. Riesgos asociados al consumo de MHC	131
4. Consumo de MHC y su regulación	135
<b>6. Conclusiones</b>	<b>143</b>
<b>7. Bibliografía</b>	<b>147</b>
<b>8. Summary</b>	<b>163</b>
<b>9. Publicaciones</b>	<b>167</b>

# 1. Introducción





# 1. Las plantas medicinales en el contexto de la salud pública

## 1.1 Consumo

El sector de los Productos a Base de Plantas Medicinales (PABPM)<sup>1</sup> es un mercado pujante en los países occidentales. En EEUU los consumen habitualmente pacientes con cáncer de mama (12%), enfermedades hepáticas (21%), SIDA (22%), asma (24%) o afecciones reumatoideas (26%) (Eisenberg DM et al, 1998). En la UE, el volumen de mercado de plantas medicinales y complementos alimenticios vegetales se estima en seis billones de euros, y se concentra en Francia (29%) y Alemania (39%) (CBI<sup>2</sup>, 2012a). En España, según el Estudio INFITO sobre el Consumo de Plantas Medicinales (INFITO, 2007), el 67% de los españoles consume plantas con fines terapéuticos y su adquisición se realiza preferentemente en los herbolarios (84%)<sup>3</sup>. Sobre el consumo de fitoterapia en oficinas de farmacia, presentamos en la Tabla 1 los resultados de un estudio realizado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacia (CGCOF, 2006) y dos estudios locales realizados por los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Sevilla (COFS) (Quilez AM et al, 2011) y Barcelona (COFB) (Alonso MJ, Capdevilla C, 2005).

El consumo de plantas medicinales, como materia prima de medicamentos legalmente reconocidos o de productos utilizados en medicina complementaria y alternativa (MCA)<sup>4</sup>, ha registrado un incremento muy importante en los países occidentales. Por ejemplo, los datos de EEUU indican que, entre 1990 y 1997 aumentó casi un 400%, pasando del 3% a casi el 12%. En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo estimó que en el año 2000 las ventas en el sector de plantas

---

<sup>1</sup> Denominación en la que incluimos productos que pueden ser medicamento o no.

<sup>2</sup> Ministry of Foreign Affairs of the Netherlands.

<sup>3</sup> En los herbolarios españoles, los productos más vendidos son; vitaminas y minerales (29%), adelgazantes (28%), infusiones (14%), alimentación especial (8%), alimentos integrales (6%), la cosmética natural (3%) y la nutrición deportiva (3%) (Hernando B, 2007).

<sup>4</sup> Resulta difícil definir la medicina complementaria y alternativa (MCA), porque se trata de un campo muy amplio y en constante evolución. El National Center for Complementary and Alternative Medicine, una sección de los NIH estadounidenses, define la MCA como un conjunto de sistemas, prácticas y productos que, en general, no se consideran parte de la medicina convencional. "Medicina complementaria" se refiere al uso de MCA *junto* con la medicina convencional. La mayoría de las personas que utilizan MCA en Estados Unidos y Europa lo hacen en forma complementaria. "Medicina alternativa" se refiere al uso de la medicina complementaria y alternativa *en reemplazo* de la medicina convencional.

medicinales y preparados a base de plantas, excluyendo las medicinas de prescripción, se acercaban a los 210 millones de euros al año y otras fuentes calculan que en 2006 podría haber llegado a 360 millones (Hernando B, 2007).

**Tabla 1:** Consumo en España de plantas medicinales (en %) en oficinas de farmacia.

Propiedades	COFS (Datos 2011)	COFB (Datos 2005)	CGCOF (Datos 2006)
Anticatarrales	1	11	9
Antinflamatorios	2	---	5
Antiobesidad	14	15	---
Colagogas	---	---	6
Digestivos	3	9	13
Diuréticos	3	3	11
Emolientes	5	5	---
Estimulantes	---	---	7
Laxantes	17	16	17
Otros	22	7	13
Salud de la mujer	5	6	----
Sedantes	15	20	16
Venotónicos	10	3	3

Las plantas más vendidas son las de efecto laxante (16-17%), las sedantes (15-20%) y las usadas en tratamientos de antiobesidad (14-15%). Según el CGCOF, la menta es la especie que se incluye en mayor número de productos (un total de 64), probablemente por sus aplicaciones sedante y digestiva y por sus propiedades organolépticas. La valeriana (53 productos) y el sen (49 productos), son las plantas más utilizadas como sedantes y laxantes, respectivamente.

Es de suponer que este fuerte incremento del consumo se haya mantenido hasta la actualidad, como cabe deducir de la tendencia en otros países occidentales en el uso de terapias alternativas en general y de plantas medicinales en particular (De Smet PA, 2002; Fisher P, Ward A, 1994; Barnes J et al, 1999; Eisenberg DM et al, 1998).



## 1.2 Toxicidad<sup>5</sup> y eficacia

La mayoría de las plantas medicinales no plantea riesgos para la salud, pero existe un número importante de excepciones a esta regla que hay que tener en cuenta. Sobre todo, porque las crecientes cifras de consumo conllevarán probablemente un incremento de la prevalencia de las reacciones tóxicas. Existen varias razones para la preocupación al respecto:

i) Los pacientes conciben las plantas medicinales como una alternativa segura y efectiva porque son "naturales" (Gesler WM, 1992). Un estudio canadiense con 27 mujeres embarazadas encontró que estaban preocupadas por la seguridad en el embarazo y que, en este sentido, consideraban las plantas medicinales más seguros que los otros medicamentos, ya que eran "más suaves", "más naturales", "más sencillos", "más conocidos" o "causaban menos efectos secundarios" (Westfall RE, 2003). En este sentido, la preferencia por adquirir plantas medicinales en herbolarios en España también puede deberse al hecho de que el paciente confía en la seguridad (y eficacia) del producto, por lo que cree no necesitar la información que se le suministra durante el acto farmacéutico de la dispensación.

ii) No hemos podido encontrar datos estadísticos sobre las interacciones entre plantas medicinales y medicamentos convencionales en los países occidentales, lo que indica que ni autoridades ni profesionales sanitarios tienen noción de cuál podría ser la magnitud de este problema<sup>6</sup>. En España, en el estudio sobre dispensación de plantas medicinales en las farmacias catalanas (Tabla 1), se determinó que estos productos carecían de información al paciente y que eran consumidos, siempre como automedicación, por un 43 % de los enfermos crónicos encuestados. En consecuencia, se calculó que el 18 % del total de los encuestados podía padecer interacciones entre la medicación crónica prescrita y las plantas medicinales (Alonso MJ, Capdevilla C, 2005).

Este desconocimiento sobre los riesgos del consumo de productos fitoterapéuticos tiene su equivalente en la escasa evidencia de la efectividad de los

---

<sup>5</sup> A los efectos de esta Tesis, consideramos reacción tóxica de la forma más amplia posible. Es decir: la aparición de cualquier reacción dañina para el organismo, no relacionada con el efecto terapéutico, producida por la administración de plantas medicinales.

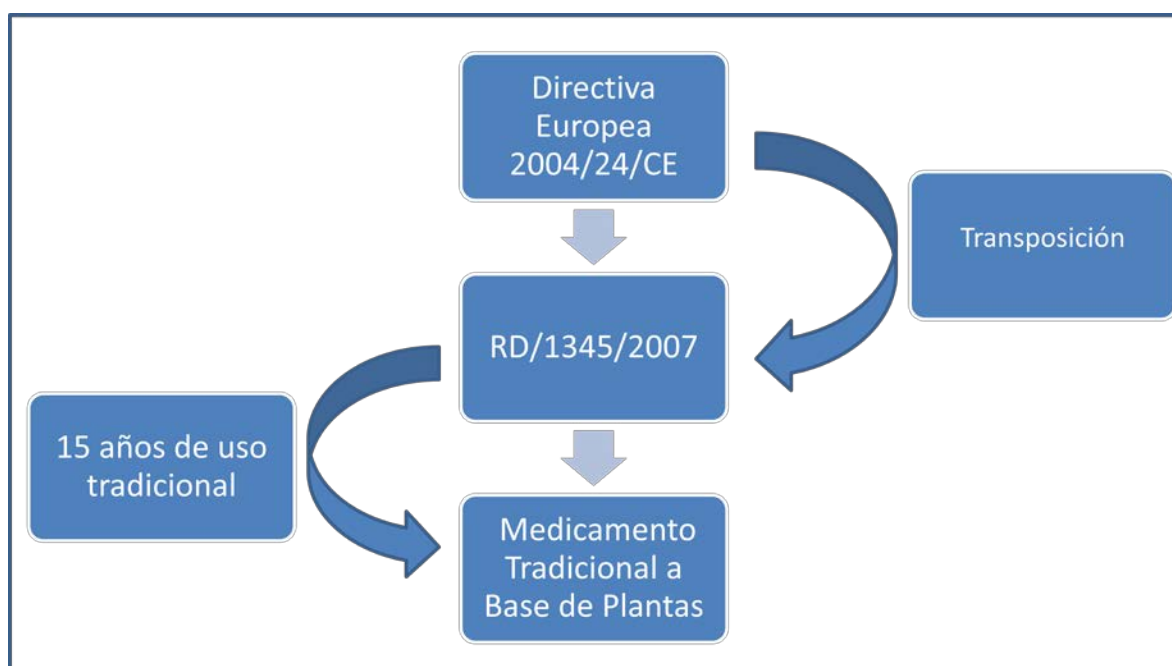
<sup>6</sup> Como dato aproximativo, podemos dar algún dato numérico sobre la relevancia de las interacciones medicamentosas que revisten mayor grado de gravedad: En un estudio de 1000 personas admitidas en urgencias hospitalarias en EEUU, 538 se expusieron a 1087 interacciones fármaco-fármaco, de las que 30 experimentaron efectos adversos como consecuencia de éstas interacciones (Doucet J et al, 1996).



mismos en ensayos clínicos aleatorios (ECA) con placebo (Bent S, Ko R, 2004). En definitiva: por sus implicaciones sobre la salud pública, sería deseable tener mayores conocimientos sobre la prevalencia de la toxicidad y la eficacia de las plantas medicinales.

### 1.3 Legislación

No cabe duda que el necesario control de la toxicidad y eficacia de los PABPM ha pesado en la Directiva 2004/24/CE sobre PABPM (que modificó la legislación vigente hasta ese momento en UE, la Directiva 2001/83/CE). En virtud de esta Directiva, la autorización como nuevo medicamento de un PABPM requiere que cumpla los mismos elevados estándares de calidad, eficacia, y seguridad aplicables a cualquier otro medicamento. Sin embargo, se contempla la excepción de los PABPM que tengan una larga tradición de uso (una parte de la cual tiene que haber sucedido en algún país de la UE). En estos casos, pueden acogerse a un registro simplificado y, una vez autorizados, adquieren la denominación de Medicamentos Tradicional a Base de Plantas Tradicionales (MTABP). El registro simplificado exige cumplir las monografías sobre calidad publicadas por la Agencia Europea del Medicamento, “European Medicines Agency” (EMA), pero exime de la realización de ensayos



**Figura 1:** Autorización de comercialización en España de los MTABP (adecuación a la normativa europea)



clínicos (EC), ya que la seguridad y eficacia del producto se deducen de su largo uso. En España, la normativa de la UE se transpone en el RD 1345/2007, y ello afecta a todas las plantas medicinales comercializadas con el Registro Especial de Planta Medicinal al amparo de la Orden de 1973<sup>7</sup> (Medicamentos A Base de Plantas, MABP). Debían adecuarse a la nueva legislación antes de Abril de 2011 y a partir de esa fecha, quedaba suspendida su licencia de comercialización (Fig. 1).

El periodo de larga tradición de uso al que alude la Directiva 2004/24/CE, se traspone en el RD 1345/2007 como un mínimo de 30 años y, de ellos, 15 en algún país de la UE (Tabla 2).

**Tabla 2:** Requisitos que deben cumplir los MTABP para registrarse en España por el procedimiento simplificado

	<b>España (RD 1345/2007)</b>
Indicaciones	Apropiadas exclusivamente para MTABP <sup>8</sup> .
Composición y Finalidad	Destinados y concebidos para su uso sin el control de un médico a efectos de diagnóstico, prescripción o seguimiento de un tratamiento.
Posología	Administrados siempre de acuerdo con una dosis o posología determinada.
Uso	Vía oral, externa o por inhalación.
Uso tradicional	Que haya transcurrido el periodo de uso tradicional, consistente en un periodo mínimo de treinta años, de los cuales al menos quince, se haya utilizado en la UE.
Información sobre su uso tradicional	Es necesario que sea suficiente. El producto debe demostrar no ser nocivo en las condiciones de uso establecidas. La acción farmacológica o la eficacia del medicamento a base de plantas, se pueda deducir de la experiencia en la utilización tradicional.

Cuando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autoriza un medicamento, establece sus indicaciones autorizadas, sus dosis, su seguridad, etcétera, y garantiza su uso en las condiciones establecidas. Un producto que no esté registrado como medicamento no puede presentarse como poseedor de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades. En este sentido, cabe recordar que los productos que se ofrecen respondiendo a la definición de medicamento y que no hayan sido evaluados y autorizados por la AEMPS, tienen la consideración de medicamentos ilegales. Los medicamentos autorizados y

<sup>7</sup> La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) había recibido más de 70 solicitudes de titulares para autorizar productos de plantas como MTABP antes de finalizar el plazo, de las cuáles cerca de 30 ya habían sido resueltas positivamente (AEMPS, 2011).

<sup>8</sup> En el citado RD, en el artículo 51.1, punto a se dice "Que los medicamentos tengan indicaciones apropiadas exclusivamente para medicamentos tradicionales a base de plantas, que por su composición y finalidad, estén destinados y concebidos para su utilización sin el control de un médico a efectos de diagnóstico, prescripción o seguimiento de un tratamiento".



controlados por la AEMPS sólo pueden adquirirse en las oficinas de farmacia y servicios de farmacia de los hospitales. La información sobre los mismos está disponible en la página web de la Agencia (<http://www.aemps.es>), en la sección Centro de Información online de Medicamentos (CIMA).

Un aspecto importante de analizar por sus implicaciones sanitarias es cómo ha influido la normativa de MTABP sobre los canales de comercialización de los PABPM (incluyendo aquí la medicina herbal china). Porque es de suponer que las empresas que no registren sus productos como MTABP intenten mantener su actividad buscando alternativas de registro autorizado menos costosas, pero también menos seguras desde el punto de vista de la salud pública (ya que no se exige la calidad y seguridad de un medicamento). Estos aspectos han inspirado uno de los objetivos de la presente Tesis, que ha consistido en el análisis de las alternativas legales al registro como MTABP y el nivel de seguridad que ofrecen (particularmente, en el caso de la medicina herbal china).

## 2. La Medicina Herbal China en el contexto de la Medicina Tradicional China

### 2.1 Introducción a la Medicina Tradicional China (MTC)

La MTC es un complejo sistema de práctica médica holística que tiene sus propios procedimientos de diagnóstico y tratamiento, así como una filosofía propia (Anexo 1). El principio básico que rige la MTC es que todo, incluido el universo, está interrelacionado y en constante movimiento. El cuerpo humano se considera en relación con su entorno natural, físico y social (Chan K, 2005) y se contempla como una copia en miniatura del universo. Según la Teoría de los Cinco Elementos, (Madera, Fuego, Tierra, Metal y Agua) cada elemento está relacionado con un órgano Yin y un órgano Yang (aunque en algún caso, como el hígado, el órgano puede participar de ambas cualidades)<sup>9</sup>. En la salud existe un equilibrio entre fuerzas opuestas como calor y frío o el Yin y el Yang. La enfermedad es una alteración en este equilibrio, que produce a su vez una alteración del flujo del qi (energía vital que

---

<sup>9</sup> Según la MTC todo tiene una existencia física porque todo manifiesta cualidades del Yin y el Yang. Por ejemplo, el hígado es un órgano Yin porque es bastante sólido, pero también desempeña la función de potenciar el flujo de Qi o energía, lo que demuestra hasta cierto punto, una cualidad Yang. (Williams T, 2005)



recorre el cuerpo a través de los caminos invisibles llamados meridianos y que regula el equilibrio espiritual, emocional, mental y físico). Ello provoca una serie de signos y síntomas que el médico examina para determinar qué síndrome Zheng presenta el paciente. El médico de MTC no busca un patógeno específico, sino una alteración en el sistema. Para ello sigue un proceso parecido a un diagnóstico diferencial, que consta de: 1) wang, basado en la observación de signos externos de cara, nariz, oreja, boca, lengua y garganta del paciente 2) wen, que consiste en escuchar los sonidos como toser, respirar o hablar 3) ween, que son preguntas al paciente sobre cómo se siente y, por último, 4) qie, que es la lectura del pulso. El síndrome Zheng es el que decide que método terapéutico hay que usar. Una misma enfermedad puede presentar distintos síndromes Zheng, y enfermedades distintas pueden presentar el mismo síndrome Zheng (Ai-Ping L et al, 2004).

Los componentes de la MTC comprenden terapias basadas en alimentación, ejercicios físicos que restituyan la salud, meditación, acupuntura, moxibustión, masajes reparadores, el Qigong o tratamientos con plantas medicinales. Estos últimos constituyen la medicina herbal china<sup>10</sup> (Zeng ZP, Jian-Guo J, 2010), que es el objeto de la presente Tesis.

## 2.2 Medicina Herbal China (MHC)

La MHC consiste en preparados terapéuticos de plantas elaborados siguiendo los principios de la MTC. Normalmente, son decocciones (ver Anexo 2) de una mezcla compuesta de 2 a 40 plantas en diferentes proporciones, aunque la inclusión de componentes minerales o animales no es infrecuente. El paciente es informado del tiempo y manera de cocción de las hierbas que será vital para el tratamiento.

Actualmente la farmacopea china describe 12870 preparaciones de MHC, constituidas por plantas medicinales que pertenecen a 383 familias y a 2309 géneros. Además, hay 1581 especies de animales medicinales que pertenecen a 11 filos, 33 clases, 141 órdenes, 415 familias, 861 géneros. Hay 80 clases de sustancias minerales medicinales que se dividen en 12 grupos (Zeng ZP, Jian-Guo J, 2010). Las plantas se clasifican en cuatro categorías. El Emperador es la hierba principal y es la que contiene los principios activos fundamentales para curar la patología. El Ministro es la hierba que proporciona apoyo al Emperador y que alivia los efectos secundarios

---

<sup>10</sup> La traducción más correcta para el término inglés "herbal" sería plantas medicinales. Sin embargo se ha optado por emplear el término Medicina Herbal China según la definición de los NIH en español.



de la enfermedad. El Soldado modula la acción del Emperador, reduciendo los efectos secundarios de la planta. Por último el Mensajero que dirige la acción hacia la parte del organismo que nos interesa y puede ser considerado como un excipiente<sup>11</sup>.

La literatura clásica y la farmacopea china describen, desde el punto de vista de la eficacia y la seguridad, el método más apropiado para el procesamiento, formulación y dosificación de las hierbas componentes de las diferentes MHC. Obsérvese que, al contrario de lo que ocurre con las plantas medicinales descritas en la farmacopea europea, las plantas usadas en la MHC, rara vez se consumen en su forma nativa y requieren ser procesadas. La farmacopea china indica: "El tratamiento de drogas en crudo consiste en procesos como la limpieza, el corte, o el horneado, necesarios para cumplir los requisitos de dispensación, asegurando así la seguridad y la eficacia de la droga" (Zhao Z et al, 2010). El Anexo 2 presenta algunos ejemplos concretos del procesamiento de plantas para la MHC. La MHC también proscribe algunas combinaciones por el aumento de toxicidad y, de hecho, una de las normas básicas a la hora de formular MHC, es la de "las 18 hierbas incompatibles" y "19 hierbas antagonistas" (Cheng CW et al, 2008) (aunque la veracidad de estas incompatibilidades no ha sido comprobada de manera científica en la mayor parte de los casos).

En la MTC cada paciente es tratado con terapias personalizadas, a pesar de que el sufrimiento tenga su origen en el mismo síndrome. Por ello, el diagnóstico y el tratamiento son muy individualizados, lo que es extensible a la MHC (Ai-Ping L et al, 2004). El médico irá modificando su composición y proporción de ingredientes según varíen los síntomas. El objetivo del tratamiento con MHC es que se supriman los síntomas y luego los médicos esperan que el daño patológico se cure de manera natural. Para ello, los órganos y sistemas no afectados necesitan ser también apoyados por el tratamiento para mantener su función de manera eficaz y, como contrapartida, ellos soportan la totalidad de las funciones y la armonía metabólica de la vida del individuo.

Una pregunta que surge en relación al diferente enfoque de la MHC es hasta qué punto su aproximación experimental es también diferente a la de la medicina

---

<sup>11</sup> A primera vista, esta concepción de los principios farmacológicos de los que depende la terapia por MHC parece no tener elementos en común con los principios que rigen la fitoterapia occidental. Sin embargo, podemos citar una excepción recientemente publicada en Proc Natl Acad Sci USA: aquí se ha demostrado que cada uno de los componentes de una preparación formulada siguiendo los principios de la MHC actúan según predice esta disciplina -es decir: como un equipo que actúa de forma conjunta integrado por Emperador, Ministro, etc- para mejorar notablemente la condición de ratones con leucemia promielocítica aguda (Wang L et al, 2008).



convencional. En la presente Tesis hemos abordado el problema de forma global, analizando las características bibliométricas de las publicaciones científicas sobre MHC en relación a las de la medicina convencional.

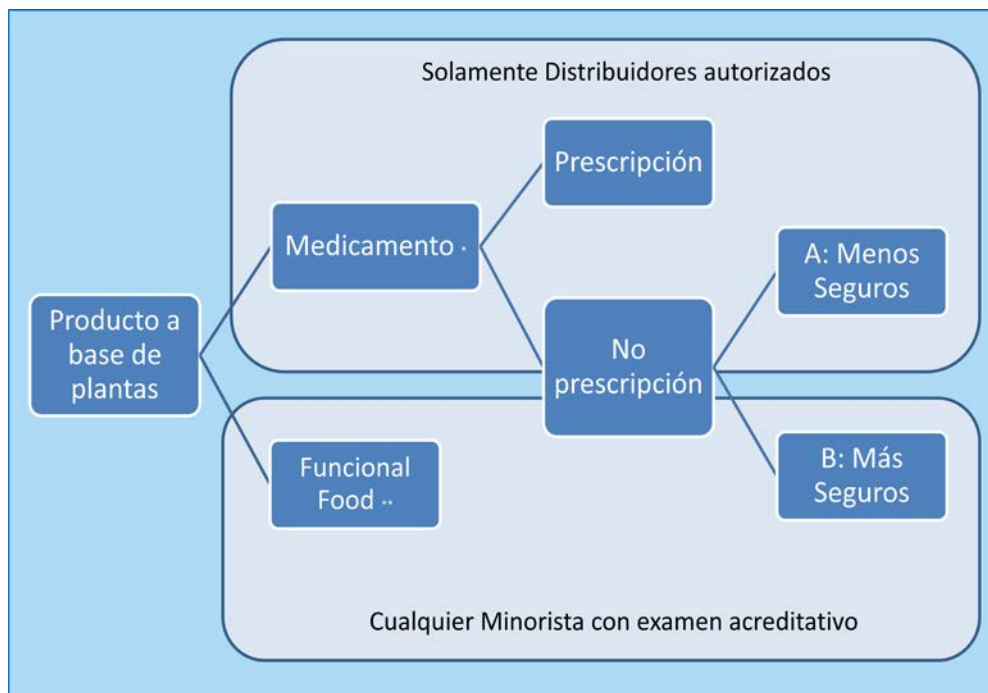
### 2.3 La MHC en el sistema de salud chino

Actualmente en China cualquier paciente puede elegir si quiere ser tratado con medicina convencional u occidental. La integración de la MTC en el sistema de salud nacional está promovida y financiada a nivel institucional (Sunday JA et al, 2010). En los ámbitos rurales el 50% de los médicos practican ambas medicinas, y las MHC representan del 30% al 50% del total de las medicinas consumidas<sup>12</sup> (en China, "drugs" se refiere no sólo a medicinas convencionales sino también a tradicionales)<sup>13</sup> (Yunan Government, 2012). Sin embargo, fuera de China y algunos países de su entorno<sup>14</sup>, la MTC se considera como una MCA. Hasta comienzos del siglo XXI, la normativa que regulaba la MHC se basaba en la experiencia empírica y clínica en vez de en pruebas farmacológicas. Pero en los años 2001 y 2002 surgen las dos leyes fundamentales sobre las que se asienta toda la regulación farmacéutica, apoyadas en tres reglamentaciones específicas de MHC: dos de ellas versan sobre la normativa a cumplir para lograr la autorización de comercialización de una MHC y que depende del "State Council", o Consejo de Estado, y una tercera que entró en vigor en enero de 2003 y protege los intereses de las empresas fabricantes (SFDA, 2012). Por otra parte, todos los EC deben seguir la normativa de Good Clinical Practice (GCP) promulgada en 1999 (Sunday J et al, 2010). La "State Food and Drug Administration" (SFDA), creada en 2003, es la encargada de; i) registro de medicamentos, ii) revisar y aprobar los ensayos clínicos, iii) producción e importación de medicamentos. Desde la SFDA china se regula de manera estricta, la eficacia y calidad de todos los medicamentos a base de plantas. Esto incluye a las materias primas, excipientes y los productos que serán ensayados en los EC.

<sup>12</sup> En China existen 13000 granjas especializadas en plantas medicinales.

<sup>13</sup> Definición según la SFDA china "Drugs refer to articles which are used in the prevention, treatment and diagnosis of human diseases and intended for the regulation of the physiological functions of human beings, for which indications, usage and dosage are established, including Chinese crude drugs, prepared slices of Chinese crude drugs, traditional Chinese medicine preparations, chemical drugs substances and their preparations, antibiotics, biochemical drugs, radioactive pharmaceuticals, serum, vaccines, blood products and diagnostic agents."

<sup>14</sup> Taiwan, Corea del Sur y del Norte, Japón, Singapur, Malasia, Tailandia, Laos, Camboya, etc



**Figura 2:** Regulación del mercado de los productos a base de plantas en China

\*De los medicamentos se encarga la “Division of TCMs & Ethno-Medicines” dependiente del “Department of Drug Registration.”

\*\* Aprobado por el “Department of Food License”.

De manera parecida a lo que ocurre en Europa, los PABPM pueden ser registrados legalmente de distintas maneras y eso condicionará el canal por el que serán distribuidos (Fig 2), y si se convierten en medicamentos de prescripción o no. Desde 2007, las Medicinas Naturales y MHC se clasifican en 9 categorías (Tabla 3), según las “Provisions for Drug Registration” (SFDA, 2011). Las categorías de la 1 a las 8 son consideradas nuevos medicamentos y las solicitudes tienen que incluir ensayos preclínicos y resultados de Ensayos Clínicos (EC).

Es decir, en China se exige a los MTABP el cumplimiento de una extensa normativa, que en ningún caso puede considerarse que sea laxa o permisiva en materia de seguridad. Además, ahora las solicitudes deben contener también estudios de toxicidad<sup>15</sup>, que podrán ser más exigentes<sup>16</sup> en función de la MHC a autorizar y del tipo de autorización solicitada.

<sup>15</sup> Investigación farmacológica, test de toxicidad aguda, test de toxicidad de larga duración.

<sup>16</sup> Como test de toxicidad genética, test de reproducción, carcinogénico, alergénico, hemolítico, test de irritación local, test de dependencia.

**Tabla 3:** Registros de las Medicinas Naturales<sup>17</sup> y MHC en China

Categoría	Descripción de distintos registros posibles en China
1	Ingredientes activos o preparaciones que se extraen de una planta, animal, mineral u otra sustancia que no haya sido comercializada todavía en el territorio de China. La cantidad del principio activo principal debe ser superior al 90 % del total.
2	Preparaciones y materiales médicos <sup>18</sup> de nuevo descubrimiento
3	Nuevos sustitutos de materiales médicos.
4	Nuevos componentes o preparaciones
5	Ingredientes activos o preparaciones que se extraen de una planta, animal, mineral u otra sustancia que no haya sido comercializada todavía en el territorio de China. La cantidad del principio activo principal debe ser superior al 60 % del total.
6	Componente de una preparación de MHC o Medicina Natural que no ha sido comercializado en territorio Chino.
7	MHC o Medicina Natural ya comercializada, pero ahora se pretende administrar por otra vía.
8	MHC o Medicina Natural ya comercializada, pero en otra forma farmacéutica.
9	MHC tradicional

De esta normativa cabe resaltar que, coincidiendo con la Directiva 2004/24 de la UE para MTABP: i) las MHC tradicionales, es decir, las de categoría 9, no precisan EC y ii) los requerimientos para aquellas MHC que no se han usado de manera tradicional en China o que se pretenden administrar en una forma farmacéutica distinta de la tradicional, son mucho más exigentes que para las MHC tradicionales.

## 2.4 Eficacia

La determinación de la eficacia de las fórmulas de MHC es un desafío. Múltiples compuestos activos actuando sobre múltiples dianas podría también significar múltiples criterios en la manera de evaluar si la medicación funciona: hay muy pocos científicos que sepan cómo evaluar la eficacia de una MHC (Xu Z, 2011). El extraer un ingrediente activo de una planta o una decocción y luego intentar encontrar su actividad biológica ha arrojado muy pocos resultados en el pasado. Tampoco parece que pueda funcionar en el futuro, debido a que el proceso requeriría un mejor entendimiento de cómo ingredientes múltiples actúan de modo sinérgico y qué efecto tienen en múltiples dianas (Xu Z, 2011).

<sup>17</sup> Se refiere a nuevos fármacos compuestos de sustancias o preparaciones de origen natural desarrolladas según las bases de la moderna teoría y tecnología.

<sup>18</sup> Se refiere a cualquier planta, animal o mineral que puede ser usado como material crudo para la producción MHC.





Si el diseño de un ECA para probar por ejemplo, la eficacia y seguridad de un único medicamento es siempre árido (debido a su complejidad<sup>19</sup>, y elevado coste) evaluar de manera simultánea múltiples puntos-finales clínicos basados en múltiples mecanismos de enfermedad complicará bastante el ensayo. No es infrecuente encontrar errores en el diseño de los ECA de MHC. Un ejemplo sería el caso de los ECAs realizados con Ginseng (*Panax Ginseng*)<sup>20</sup>. Debido al mal diseño experimental, una serie de ellos no confirmaron especificaciones del uso tradicional de esta planta y no pudieron demostrar efectos farmacológicos previamente identificados (Xiang YZ et al, 2008). Wu et al revisaron 3000 artículos sobre EC publicados en revistas chinas desde 1994-2004, y solo confirmaron que el diseño era correcto en 207 de ellos (Clarke M, 2009). El gobierno chino quiere revertir esta situación y ha invertido 900 millones de dólares para mejorar las buenas prácticas clínicas y de laboratorio.

Las dificultades que presentan los ECA sobre MHC pueden explicar que solamente 81 MHC fueron aprobadas en 2010, un 8% de todos los fármacos aprobados (el 89% de los medicamentos aprobados en China en el mismo año eran de origen sintético o basados en productos químicos purificados (Xu Z, 2011; Cyranoski D, 2008)).

Las dificultades inherentes a los EC con MHC y el hecho significativo de que ninguna MHC se haya convertido en un éxito internacional, sugieren la necesidad de realizar un estudio sobre la evidencia de eficacia de la MHC en situaciones patológicas concretas. En este sentido, los estudios en animales, más sencillos de realizar, podrían suministrar indicios de eficacia que, cuando menos, sirvan de base para justificar un posterior ECA. En la presente Tesis hemos analizado las evidencias de la eficacia de la MHC, tanto procedentes de EC como de estudios en modelos animales de enfermedad.

## 2.5 Toxicidad

La mayoría de las plantas usadas en MHC parece tener un amplio margen terapéutico, demostrado por el amplio rango de dosis que se utilizan en la práctica clínica, sin aparentes efectos negativos (Bensky D et al, 2004). Pero existen riesgos que podemos clasificar como "directos" o "indirectos". Los riesgos directos proceden

---

<sup>19</sup> La posibilidad de manipular la variable independiente, determinar causalidad y experimentar en seres humanos

<sup>20</sup> Planta nativa de China y Corea, que ha sido usada como MHC durante miles de años



de la toxicidad intrínseca de la MHC a dosis terapéutica o sobredosis e incluirían reacciones adversas, efectos secundarios e interacciones. Los riesgos indirectos se referirían a los derivados de aquéllos errores no relacionados con la toxicidad de la propia planta. Como por ejemplo, la prescripción inadecuada o la automedicación, pasando por la transcripción o preparación incorrecta de la prescripción o errores de dispensación o deficiencias del control de calidad (adulteración, contaminación, etc.) o administración incorrecta de la medicación (sobredosis y excesiva duración del tratamiento), que acaben produciendo una reacción tóxica (Shaw D, 2012). Algunas de estas situaciones, como los errores en la prescripción y en la dispensación, así como los casos derivados de la automedicación del paciente y de reacciones idiosincráticas, son comunes a la medicina convencional. Asimismo, conviene recordar que las preparaciones de MHC incluyen con frecuencia partes de animales y minerales que, por tanto, son otras tantas fuentes posibles de riesgo. Resumimos a continuación las causas de toxicidad por MHC:

1. Toxicidad crónica. Puede ocurrir que una preparación en principio inocua, resulte tóxica tras años de consumo. Así, el uso excesivo del ginseng (*Panax ginseng*) puede causar reacciones adversas al sistema nervioso y digestivo, llegando a ser letal (Zeng ZP, Jiang JG, 2010).

2. Interacciones planta-medicamento. Pueden ser particularmente críticas cuando se trata de medicamentos con un estrecho rango terapéutico o de pacientes ancianos con una reducción importante de la función hepática y/o renal. Están bien documentadas las interacciones de los anticoagulantes orales con *Panax ginseng* o *Angelica sinensis*, o las de los corticosteroides con el regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), un ingrediente habitual en MHC que puede potenciar las acciones de aquéllos (Windrum P et al, 2000). Por otra parte, casi cualquier laxante o aumentadores de la masa intestinal, acelerará el tránsito intestinal, pudiendo interferir con cualquier absorción intestinal de fármacos. Las nueces de betel (*Areca catechu*), administradas con agentes colinérgicos, podrían producir un excesivo efecto colinérgico ya que también tienen esta actividad.

Aunque por lo general es complejo identificar las interacciones entre MHC y medicina alopática, es posible que sean más frecuentes de lo que comúnmente se cree. Un estudio realizado en China en 15 hospitales psiquiátricos reveló que las MHC que contenían *Radix Bupleuri*, *Fructus Gardenia*, *Fructus Schisandrae*, *Radix Rehmanniae*, *Akebia Caulis*, y *Semen Plantaginis*, y que eran usadas de manera concomitante con Quetiapina, Clozapina, y Olanzapina, llevaban un riesgo asociado



de un 60% de probabilidades de aparición de efectos secundarios<sup>21</sup> (Zhang ZJ et al, 2011).

3. Adulteración. Por ejemplo, de 2609 muestras de plantas medicinales recogidas en ocho hospitales en Taiwán 23,7 % contenían adulterantes, casi siempre paracetamol, ácido acetil salicílico, indometacina, hidroclorotiazida y prednisolona (Huang WF et al, 1997). En la discusión de esta Tesis comentamos el caso más emblemático de adulteración, que ha sucedido con la preparación conocida como PC-SPES.

4. Error en la vía de administración: Un ejemplo es la ingesta de linimentos que son formulados para usarse exclusivamente por vía tópica (Tomlinson B et al, 2000). Está documentado el caso de un hombre de 22 años en el Reino Unido, que bebió 10 mL (equivalente a 1– 5mg de aconitina) de un extracto alcohólico de una raíz de acónito (Wu Tao), que había sido preparado para ser usado por vía tópica (Kolev ST et al, 1996). Los síntomas aparecieron en cuestión de minutos, incluyendo parestesia perioral, vómitos y debilidad generalizada. Tras la hospitalización, sufrió deterioro de la función cardiaca con fibrilación ventricular y fallo cardiaco, pero se recuperó, conservando intacta la función neuronal.

5. Vía de administración novedosa: Es una práctica común la comercialización de una conocida MHC, pero con una nueva vía de administración, generalmente en forma de inyección parenteral o subcutánea<sup>22</sup>. Conocemos que esta vía de administración es responsable de la mayoría de las reacciones tóxicas producidas por MHC (Zeng ZP, Jiang JG, 2010). Son tantos los casos de estas reacciones no deseadas, y tan graves (en algunos casos letales)<sup>23</sup> que la SFDA ha impuesto unos requisitos especialmente exigentes para la autorización de estas inyecciones.

6. Reacciones idiosincráticas: Referente a estas reacciones, aunque se considera una dosis tóxica a partir de los 30 g de acónito, hay individuos altamente sensibles en los que 3 g pueden producir toxicidad; en cambio, para otros pacientes es necesario administrar más de 120 g para conseguir algún efecto terapéutico. (Zeng ZP, Jiang JG, 2010).

7. Confusión en la identificación de las plantas: Por ejemplo, en Hong Kong, se asoció a una preparación de MHC de raíces de long-dao-cao (*Genciana rigescens*)

---

<sup>21</sup> Lo que sugiere que una parte de los efectos secundarios descritos para estos medicamentos no serían esencialmente otra cosa que interacciones con MHC. Es decir: cabe la posibilidad que si el paciente no consume MHC nunca aparezcan tales efectos.

<sup>22</sup> La SFDA había autorizado en 2010, 149 variedades de inyecciones (Li T, 2010).

<sup>23</sup> La inyección de Yuxingcao, es fabricada partiendo de un extracto de la planta *Houttuynia cordata*, y en 2006, produjo diversas reacciones tóxicas en cuatro niños, dos de ellas fatales. (Ji K et al, 2009).



a la aparición de casos de encefalopatía y neuropatías y que finalmente resultó ser debido a otra planta *Podophyllum emodi* (But PP, 1994).

En Europa el episodio más grave de toxicidad por MHC se dio en 1990 en Bélgica por una confusión en la identificación de plantas. Este caso se originó por toxinas del género *Aristolochia*, que se asocian a una elevada incidencia de enfermedad renal terminal y carcinoma del tracto urinario. Se detectó inicialmente en Bruselas, donde se activó una alerta sanitaria ante la aparición de graves lesiones en un grupo de mujeres que habían seguido el mismo tratamiento con MHC en una clínica de adelgazamiento. La clínica había trabajado durante 15 años sin ningún problema, pero en mayo de 1990 se cambió la terapia, con la introducción de dos hierbas chinas (*Stephania tetrandra* y *Magnolia officinalis*) (Cosyns JP, 2003). Sin embargo, en la preparación se puso *guang-fang-ji* (*Aristolochia fangchi*) -cuyo ácido aristolóquico es responsable de la nefrotoxicidad y un potencial carcinógeno (Zeng ZP, Jiang JG, 2010)- en vez de *fang-ji* (*Stephania tetrandra*). La confusión, pues, fue debida a la similitud entre los nombres de ambas plantas en chino (Nortier JL, Vanherweghem JL, 2007). De las 105 mujeres jóvenes que consumieron este preparado de forma continuada, 43 desarrollaron insuficiencia renal terminal por nefropatía intersticial fibrosante, de las cuales 31 fueron trasplantadas y 12 permanecían en hemodiálisis. Teniendo en cuenta el potente efecto carcinogénico del ácido aristolóquico, 39 pacientes aceptaron que se les realizara una nefroureterectomía profiláctica y en 18 de ellas se encontró un carcinoma urotelial de vías urinarias superiores o de vejiga, en 19 una displasia severa y solamente 2 presentaban el urotelio normal.

Posteriormente a este episodio de nefrotoxicidad, en 2003 se encontraron trazas de ácido aristolóquico en 42 PABPM vendidas en el mercado suizo (Ioset JR et al, 2003) y, de hecho, han aparecido varios cientos de casos de toxicidad por ácido aristolóquico en Francia, Reino Unido, EEUU, Taiwan y China (Tran HT, Hsiao LL, 2008; Chau W et al, 2011). En estos países, las preparaciones de MHC se utilizaban como analgésicos o suplementos dietéticos, para control del peso o en el tratamiento del eczema o de la hepatitis.

El problema que se plantea en consecuencia es si cabe esperar más casos en el futuro. Por ejemplo, en un país como el Reino Unido, que tiene más de 3000 centros donde se suministra MHC, es de suponer que hubiera más personas que consumiesen MHC que contenía ácido aristolóquico de las que recibieron atención hospitalaria. Por lo tanto, no es improbable que aparezcan casos de carcinoma de tracto urinario por consumo de aristolóquico en los próximos años en éste y otros países con altas cifras de consumo de MHC.



Otro ejemplo de confusión de especies implicando especies vegetales del género *Aristolochia* es el caso de *Akebiae* (Mu Tong) Y *Caulis Aristolochiae manshuriensis* (Guan Mu Tong). Mu Tong es una especie de planta segura, con efecto diurético y actividad antibacteriana, sin embargo, *Caulis Aristolochiae manshuriensis* contiene ácido aristolóquico. Se ha descrito incluso una posible enfermedad profesional relacionada con la manufactura y procesamiento de plantas que contienen en su composición ácido aristolóquico (Yang HY et al, 2011a y b).

También en zonas mucho más familiarizadas con el uso de MHC, como Hong Kong, la confusión de especie con resultados de toxicidad sucede ocasionalmente. En esta zona, la raíz de *Tupistra chinensis* fue confundida con la raíz de *Panax notoginseng*, y la flor de *Datura metel* por la flor de *Campsis grandiflora*, lo que resultó acabar en una toxicidad cardíaca, y un envenenamiento por atropina respectivamente (Shaw D, 2010).

Siguiendo la clasificación basada en riesgos directos e indirectos, las causas más frecuentes de toxicidad en la MHC, que pueden extrapolarse de las encontradas en Hong Kong entre 2000 y 2005, (Sin J y Chan C, 2004), consisten en sustituciones erróneas (en concreto ácido aristolóquico), defectos de calidad y uso incorrecto, así como toxicidad directa, hepatotoxicidad, sobredosis o deficiente preparación, encaminada a reducir la toxicidad (particularmente de diferentes especies de acónito). Consideramos que los riesgos de la MHC, que hemos resumido en el presente apartado, son lo suficientemente importantes para analizar en qué grado está expuesto a los mismos el consumidor español. En la presente Tesis hemos dirigido una parte de nuestro trabajo a este aspecto de la MHC.

### 3. Anexos

#### Anexo 1: Breve historia de la MTC<sup>24</sup>

La MTC comienza con el legendario emperador Shen Nong en el 1000 A.C, que probaba personalmente cientos de hierbas para comprobar sus efectos medicinales. Escribió la primera farmacopea “Materia Médica”, donde clasificó las plantas en

---

<sup>24</sup> La mayoría de la información de este anexo se ha resumido de: Marié E, Compendio de Medicina China: Fundamentos, Teoría y Práctica. Primera Edición. Madrid. Editorial EDAF. 1998; 10-39.



función de su uso y toxicidad. Sin embargo, el primer gran texto médico chino que se conoce fue escrito por Huang Di Nei Jing, que asentó las bases de la MTC y gobernó en China hacia el año 200 A.C. Definió la enfermedad como equilibrio entre el Yin y el Yang. En el año 300 d.C. vivió Hua Tuo padre de la cirugía china, tras él Huag, Fu Mi, padre de la acupuntura, y hacia el 600 d.C. Wang Shuhe, maestro en la toma de pulso. En el siglo XVI Li Shizhen escribió una farmacopea conocida como Bencao gangmu, donde describe plantas, animales y minerales, junto con sus propiedades médicas y sus aplicaciones, 1800 tipos de plantas, 300 inéditas hasta el momento. Mientras tanto, en Europa, las ciencias médicas básicas como la anatomía y fisiología se desarrollaron progresivamente desde el Renacimiento. En China no se sintió esa necesidad, dado el diferente enfoque de la MTC. Posteriormente, durante los siglos XVII y XVIII, aparecieron otras figuras importantes como Chen Ziming, Liu Fang, Song Ci, Liu Wansu y Zhang Yuansu.

El periodo Qing (1644-1911) fue uno de los de más agitación, y de mayor revisionismo en el pensamiento médico. Éste incluía teorías "clásicas", basadas en los sistemas de correspondencia del Yin y el Yang, ideas donde la enfermedad es un enemigo, y es combatida con fármacos, y otros tratados en los que no se menciona las teorías del Yin y el Yang, y que incluían innovadoras clasificaciones de fármacos, prescripciones, e incluso escritos que contienen ciertos intentos de incorporar términos médicos que correspondan a los occidentales (Summers WC, 1994).

La revolución de 1911 marcó el fin de la dinastía Ping. En 1929, chinos formados en la medicina occidental pidieron la prohibición de la MTC. La reacción del público fue muy fuerte y, con ocasión de una gran concentración que tuvo lugar en Shangai el 17 de Marzo de 1929, se dirigió al Gobierno una petición para protestar contra esa decisión. La MTC fue rehabilitada y desde entonces se festeja en China el 17 de Marzo como el día de la MTC. Sin embargo durante las siguientes décadas surgieron otros conflictos que han enfrentado a estos dos sistemas médicos.

A partir de los años 50, el Gobierno chino intentó favorecer la cooperación entre estas dos medicinas. Se reorganizó la enseñanza de la MTC, primero gracias a institutos privados que fueron nacionalizados después. Actualmente, en cada provincia, los estudios de medicina occidental y de MTC constituyen el objeto de ciclos paralelos de idéntica duración.

A finales de los años 70 y a principios de los años 80, la apertura de la China Popular permitió estudiar directamente en las universidades chinas a algunos occidentales que hasta entonces sólo habían podido formarse en otros países de Asia, como Japón, Corea o Taiwán. Esto favoreció el desarrollo de un saber más

auténtico y una enseñanza más elaborada. Paralelamente, el florecimiento de las relaciones comerciales con Extremo Oriente posibilita hoy día el acceso a la totalidad de la farmacopea necesaria para la práctica normal de la MTC.

Occidente descubrió la MTC a partir del siglo XVI, esencialmente a través de los misioneros jesuitas. Numerosas obras médicas de los siglos XVII y XVIII evocan las técnicas de diagnóstico y de tratamiento de Extremo Oriente. En el siglo XIX, algunos médicos occidentales, en ausencia de fuentes teóricas, comenzaron a practicar la acupuntura de una forma empírica. A partir de finales del siglo XIX, son los diplomáticos quienes desempeñan un papel decisivo en la importación de esta disciplina. La influencia más determinante fue la de Georges Soulié de Morant que, tras haber sido cónsul de Francia en China a principios de siglo, introdujo en Francia los primeros fundamentos de esta técnica. Su desarrollo fue después bastante anárquico, por varias razones, como la ausencia de la comunicación con China, o por el interés exclusivo por la acupuntura, que por salir del contexto de la MTC, no podía ser comprendida correctamente.

## Anexo 2: Procesamiento de plantas para MHC

### 1. Recomendaciones de la EMA y la IUPAC

Estas son algunas de las recomendaciones realizadas por la EMA (EMA, 2010) y por la IUPAC (Mosihuzzaman M, Choudhary MI, 2008) respecto al procesamiento de las plantas que van a ser empleadas en una formulación de MHC.

**Limpieza:** Sólo las plantas limpias podrán ser utilizadas como materia prima. Esta limpieza consiste en; aventar, lavar, cernir, cortar, raspar, pelar, rechazar, cepillar, frotar, pulir, remojar, y lavar.

**Corte:** Si las plantas a cortar no son frescas, deben humedecerse antes de cortar, aunque se debe evitar el remojo en agua para evitar perder principios activos. Las plantas frescas deben tratarse de acuerdo con su tamaño, diámetro y dureza, y deben secarse inmediatamente después del corte. Puede ser en rodajas, (menos de 0.5 mm de espesor en lonchas muy finas, de 1-2 mm en finas, más de 4.2 mm para rodajas gruesas), en segmentos (10-15 mm de longitud), en trozos (cubos de 8-12 mm), astillas (2-3 mm de ancho para cortezas, 5-10 mm de ancho para las hojas) u otros fragmentos. Todas las plantas que no son cortadas, suelen ser golpeadas.



**La decocción:** es el procedimiento más frecuente para preparar MHC, y son diversos los motivos (Tabla 4).

**Tabla 4:** Razones por las que es necesario realizar una decocción a la hora de elaborar una MHC

Reducir la toxicidad o efectos secundarios de alguno de sus componentes <sup>25</sup> .
Reducir el tamaño voluminoso de las plantas en crudo.
Aumentar el efecto terapéutico
Aumentar la solubilidad de los principios activos
Mejorar la estabilidad y propiedades organolépticas.

**Tostado y Asado:** De diversas manera, como por ejemplo, agitar y cocer<sup>26</sup>, agitar y hornear de manera simple<sup>27</sup>, revolver-hornear con salvado<sup>28</sup>, escaldar<sup>29</sup>, calcinar<sup>30,31</sup>, cocer al vapor, guisar, procesamiento con vino<sup>32,33</sup>, procesamiento con

<sup>25</sup> Se colocan las plantas en un recipiente y se cubren con agua suficiente (por lo menos 2-3 cm sobre ellas). Se remojan durante 1 hora. Añadir más agua si es necesario. Dejar hervir a fuego fuerte. Una vez que la mezcla comience a hervir reducir la temperatura y dejar que el líquido hierva a fuego lento durante otros 30-40 minutos. Se cuela la decocción a través de un tamiz. Verter en un vaso, y añadir agua hasta cubrir por encima de 1 cm y hervir por segunda vez durante 15-20 minutos de la misma manera anteriormente descrita. Este proceso admite variaciones (de diferente duración de la ebullición, proceso, etc.) que se describen en las monografías individuales. El líquido obtenido de la decocción segunda se cuela a través de un tamiz y es añadido a la primera fracción. Se filtra a través de un paño y se estabiliza en caso necesario (para ser utilizados durante más de 5 días). Las decocciones para utilizar dentro de los 5 días siguientes a su preparación se deben almacenar en un refrigerador a 4 ° C. Se acondicionan en botellas de vidrio. El material (cerámica, el esmalte, acero inoxidable, vidrio) con el que se elaboran estas decocciones debe ser, resistentes a la corrosión por los componentes de las hierbas o los aditivos.

<sup>26</sup> Se puede hacer con o sin excipientes. Al hornear se agita constantemente bajo calentamiento homogéneo. Se controla la temperatura, la duración del horneado y el comportamiento de las plantas de manera individual.

<sup>27</sup> Poner las plantas limpias en una olla, y agitar mientras se hornea con calor suave. Luego enfriar a temperatura ambiente. Para plantas que deben ser llevadas a carbonización, se tratan a una temperatura relativamente alta hasta que la superficie de la droga se vuelve marrón, y luego enfriar a temperatura ambiente. Para las inflamables, se puede rociar con un poco de agua, y luego secarlas al horno o al sol.

<sup>28</sup> Poner el salvado en una olla caliente y calentar hasta que empiece a salir humo. Agregar las plantas limpias y mezclar rápidamente hasta que la superficie de las plantas se vuelvan amarillas u oscuras. Luego tamizar para separar el salvado. A menos que se especifique lo contrario, utilice una parte de salvado por cada 10 partes de plantas.

<sup>29</sup> Por lo general se usa arena, concha de almeja en polvo o talco como excipiente. Se pone cualquier de estos excipientes en una olla y se calienta a altas temperaturas. Se añade las plantas y se agita constantemente hasta que las plantas aumenten su volumen o se rompan. Se sacan, se tamizan. Las plantas que necesiten ser atemperados con vinagre, debe ser sumergidas en vinagre caliente hasta que queden blandas.

<sup>30</sup> Deben ser horneadas hasta que queden blandas y fácilmente aplastables

<sup>31</sup> Fragmentar primero las plantas y ponerlos en un fuego sin llama, hasta que la planta sea suave y frágil. Sacarlos y pasar por mortero. Las plantas que tengan agua de cristalización, como las drogas de sales inorgánicas, solo necesitan ser calentadas hasta que se evapora esa agua, o también ser calentadas en combinación con miel.

<sup>32</sup> A menos que se especifique lo contrario, se usa vino de arroz amarillo.





vinagre<sup>34</sup>, tratamiento con agua salada<sup>35</sup>, revolver al horno con zumo de jengibre, o con miel, o salteado al horno con aceite.

## 2. Ejemplo de procedimientos farmacéuticos que modifican la actividad de las MHC

**Aumento de actividad:** *Rhizoma corydalis*, procesada con vinagre, aumenta su efecto analgésico (Chan K, 2003).

**Reducción de toxicidad:** De entre las 150 plantas más usadas en MHC 10 de ellas son tóxicas (Chan TY et al, 1993), lo que no es más que un reflejo de su actividad farmacológica. Nos centramos en el acónito cuyo uso sigue siendo una constante fuente de envenenamiento, pese a que cuando se procesa y administra correctamente es una planta segura (Singhuber J et al, 2009). Es necesario hervir la raíz de acónito por separado unos 45 minutos, antes de ser hervida con los otros componentes de la fórmula (Cheng CW et al, 2008) (Singhuber J et al, 2009) (Wang J et al, 2009). El hervir las raíces hidroliza los alcaloides, reduciendo el contenido de aconitina aproximadamente en un 90 % (Chan TY, 2009). Se debe incluir las especies *Glycyrrhiza* (Gan Cao) o *Zingiber* (Gan Jiang) durante el procesado puede reducir aún más los alcaloides de aconitina mediante el aumento de la hidrólisis (Singhuber J et al, 2009) (Ma HY et al, 2006). No se puede realizar esta detoxificación si se añade *Pinellia ternata*, que reduce el pH, inhibiendo así la hidrólisis de los alcaloides (Liu W et al, 2008) El envenenamiento debido a las especies del acónito no se debe solo a un pobre procesado de las raíces, sino también a mala información de instrucciones de uso o a reacciones idiosincráticas.

<sup>33</sup> Revolver-hornear con vino, guisado con vino, cocer al vapor con vino.

<sup>34</sup> Revolver-bicarbonato con vinagre, ebullición con vinagre, cocer al vapor con vinagre

<sup>35</sup> Salteado al horno con la sal y el agua, cocer al vapor con sal y el agua

## **2. Objetivos**





Teniendo en cuenta la información que hemos suministrado en la Introducción nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Estudiar las principales características bibliométricas de la investigación en MHC.
2. Evaluar, desde los principios de la medicina basada en la evidencia, la solidez de las pruebas sobre la eficacia de la MHC<sup>36</sup>.
3. Realizar una estimación de los riesgos del tratamiento con MHC y, particularmente, en el contexto del consumidor español.
4. Estudiar el marco legal aplicable a la MHC y contrastarlo con la realidad de su comercialización y consumo, en relación con las implicaciones sanitarias

---

<sup>36</sup> A los efectos de este objetivo consideramos la MHC como aquéllos tratamientos basados en mezclas de diferentes plantas (con la eventual inclusión de constituyentes minerales o animales) y preparados según los principios de la MTC



## **3. Metodología**





## 1. Fuentes de documentación

### 1.1 Bases de datos consultadas

1. **Bot Plus Web:** Herramienta de consulta de BOT Plus a través de Internet, con información actualizada diariamente. El BOT Plus es una amplia base de datos del CGCOF sobre medicamentos de uso humano y veterinario, productos de salud, plantas medicinales, interacciones entre medicamentos y medicamentos extranjeros.

2. **ClinicalTrials.** Es un registro de los United States National Institutes of Health (NIH) de los EC que se desarrollan en cualquier país del mundo. Ofrece información sobre su propósito, participantes, localización y otros detalles.

3. **ISI Web of Knowledge (WOK):** Es la base de datos utilizada por “La Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología” (FECYT). La WOK es un servicio en línea del Institute for Scientific Information (ISI) integrado en Thomson Reuters. Comprende una colección de bases de datos bibliográficas (en relación a la presente Tesis nos interesa señalar Medline, que es la base de datos de bibliografía médica producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, Biological abstracts, Current Contents Connect, Science Citation Index y el Journal of Citation Reports) y referencias de publicaciones de carácter científico, tecnológico y humanístico obtenidas desde 1900. La WOK posee herramientas únicas que, al clasificar artículos publicados sobre un tema dado en función de la revista, área de conocimiento, idioma, año de publicación<sup>37</sup>, etc, permiten obtener estadísticas de todo tipo. Además permite categorizar la relevancia de los trabajos publicados en revistas científicas gracias a diversos indicadores suministrados por el Journal of Citation Reports (JCR) como el Factor de Impacto (FI). Éste calcula -para cada una de las revistas indexadas en el JCR- el promedio de citas recibidas durante el año de referencia por los artículos publicados en los dos años anteriores. Por todo ello, la WOK ha sido de gran ayuda para alcanzar algunos de los objetivos de la presente Tesis.

---

<sup>37</sup> Hemos analizado hasta Febrero de 2012.



4. **PubMed:** Es una herramienta de consulta de más de 22 millones de citas de literatura biomédica procedentes de revistas científicas, libros online y de Medline. Se utilizó con objetivos de estadística y de localización de artículos para su posterior estudio.

5. **The Cochrane Library:** La Biblioteca Cochrane es una colección de bases de datos sobre ensayos clínicos controlados en medicina y otra áreas de la salud relacionadas con la información que alberga la Colaboración Cochrane, e incluye cuatro bases de datos. Para la presente Tesis solamente utilizamos la base de datos The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), que contiene todas las revisiones sistemáticas realizadas por los grupos de revisores de Cochrane y que han sido sometidas al sistema de revisión por pares de expertos antes de su publicación. Ya que los autores de estas revisiones evalúan la calidad de todos y cada uno de los estudios incluidos (particularmente su metodología y los posibles sesgos) y que luego comparan los datos de dichos estudios mediante análisis estadístico, las revisiones Cochrane son muy útiles a la hora de establecer la eficacia de una intervención médica.

6. **SCImago Journal & Country Rank:** es un portal que incluye indicadores que describen la calidad de las revistas científicas. Estos índices han sido desarrollados a partir de la información obtenida en la base de datos Scopus (Elsevier B.V.). El SCImago Journal Rank (SJR)<sup>38</sup>, es un índice destinado a valorar el impacto de las citas de acuerdo al área de investigación, la calidad y la reputación de la revista científica de procedencia. El JCR cubre en la actualidad más de 16.000 revistas científicas, de las cuales en torno a 2.500 corresponden a la edición de Social Sciences. En cambio, el SJR ha pasado de cubrir casi 15.000 revistas científicas en 2008 a más de 27.000 en 2010, además de otros tipos de documentos científicos<sup>39</sup>.

---

<sup>38</sup> El SJR ha sido creado por un grupo de investigación del CSIC en el que participan las Universidades de Granada, Extremadura, Carlos III (Madrid) y la Universidad de Alcalá de Henares y ha sido desarrollado mediante el algoritmo Google Pagerank incluyendo las revistas contenidas en la base de datos Scopus desde 1996.

<sup>39</sup> Comparando las bases de datos de Thomson Reuters y Scopus (1999-2009), comprobamos que hay revistas de prestigio reconocidas por la comunidad de historiadores económicos que están desde hace tiempo en el JCR y, sin embargo, no están en el SJR y viceversa.



## 1.2 Otras fuentes<sup>40</sup>

1. **Agencias oficiales:** Recogen información sobre legislación sanitaria actualizada, retiradas o alertas de medicamentos, productos sanitarios y/o alimentos en sus respectivos países y otras informaciones relevantes.
  - a. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
  - b. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN).
  - c. Agencia Europea del Medicamento (EMA).
  - d. Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM). Alemania.
  - e. Food and Drug Agency (FDA). EEUU.
  - f. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Reino Unido.
  - g. Ministry of Foreign Affairs of the Netherlands. (CBI). Holanda.
  - h. National Institute of Health Service (NIHS). Japón.
  - i. Office of Inspector General. U.S. Department of Health and Human Services. (OIG). EEUU.
  - j. OMS: Organización Mundial de la Salud. Recoge estadísticas sanitarias mundiales y cuatro Bases de datos; Observatorio mundial de la salud, Base de Datos Global de la OMS, Atlas de Salud Mundial y Estadísticas regionales.
  - k. State Food and Drugs Agency (SFDA). China
  - l. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australia
  - m. Uppsala Monitoring Centre, centro colaborador de la OMS para la vigilancia farmacéutica internacional. Uppsala, Suecia (UMC).
2. **Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (COFM).**
3. **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF).**
4. **Otros:** Google, Google Scholar: Se emplearon como búsquedas alternativas para completar las búsquedas principales y para localizar distribuidores y comercializadores de MHC.
5. **Comunicaciones personales:** De AMPS, AESAN, Association of the European Self-Medication Industry (AESGP), Asociación para el autocuidado de la salud (ANEFP), COFM, COFARES, Instituto Nacional de Toxicología Carlos III y el laboratorio Arkochim.

---

<sup>40</sup> Ver anexo 2 para información sobre los enlaces a las páginas web

## 2. Búsqueda en MedLine usando Medical Subject Headings

Dado que en esta Tesis se maneja información bibliográfica de forma estadística, hemos utilizado un sistema más sofisticado que las palabras clave para asegurarnos la recuperación del máximo número de artículos publicados en revistas científicas en cada búsqueda realizada. Los términos biomédicos MeSH, o Medical Subject Headings, identifican el contenido de cada artículo en las bases de datos PubMed y WOK (Medline). Es un vocabulario producido por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (son casi 19.000 MeSH, que se revisan anualmente). Se utiliza para la indexación, catalogación y búsqueda de información biomédica y de salud. Cada término MeSH relaciona sinónimos y conceptos estrechamente relacionados y engloba las palabras clave en una estructura jerárquica, permitiendo realizar la búsqueda bibliográfica de una manera prácticamente completa. Veamos un ejemplo. El descriptor del término MeSH Drugs, Chinese Herbal engloba las siguientes palabras clave:

**Tabla 5:** Palabras claves que engloba el término MeSH "Drugs, Chinese Herbal"

Términos MeSH
Chinese Drugs, Plant
Chinese Herbal Drugs
Herbal Drugs, Chinese
Plant Extracts, Chinese
Chinese Plant Extracts
Extracts, Chinese Plant

Es decir, la recuperación de la bibliografía publicada con un término MeSH es mucho más exhaustiva que utilizando palabras clave. Tendríamos que escribir las 7 palabras clave listadas arriba, seguidas del operador OR, para recuperar la misma bibliografía que con el término MeSH Drugs, Chinese Herbal.

En segundo lugar, el descriptor del término MeSH Drugs, Chinese Herbal nos indica el concepto a que se refiere: "Chinese herbal or plant extracts which are used as drugs to treat diseases or promote general well-being. The concept does not include synthesized compounds manufactured in China". Es decir, tenemos la seguridad que no estamos recuperando con este término referencias sobre



medicamentos de síntesis que, obviamente, artefactuarían el valor numérico del total de referencias encontradas.

### 3. Análisis de la producción científica en MHC

#### 3.1 Estrategias de búsqueda

Indicamos aquí solamente el procedimiento para analizar la producción científica en MHC (el resto de las estrategias de búsqueda se encuentra recogido en sus capítulos correspondientes). Se utilizó inicialmente Drugs, Chinese Herbal (22579 referencias) OR Medicine, Chinese Tradicional<sup>41</sup> (9643 referencias), que rindió un total de 30034 referencias. Sin embargo el término MeSH, Medicine Chinese Traditional incluye, además de MHC, otras terapias y técnicas que no son objeto de nuestro análisis (como la moxibustión, la acupuntura, la tuina o el Qi Gong) y que fueron excluidas<sup>42</sup>. La Tabla 6 indica la búsqueda finalmente elegida.

**Tabla 6:** Desarrollo de la estrategia de búsqueda de publicaciones de MHC

Búsqueda	Referencias
"Drugs, Chinese Herbal"[Mesh]	22579
"Medicine, Chinese Traditional"[Mesh]	9643
("Drugs, Chinese Herbal"[Mesh] <b>OR</b> "Medicine, Chinese Traditional"[Mesh])	30034
("Moxibustion"[Mesh] <b>OR</b> "Acupuncture Therapy"[Mesh] <b>OR</b> "Acupuncture"[Mesh] <b>OR</b> "Breathing Exercises"[Mesh] <b>OR</b> "Massage"[Mesh]).	21088
("Drugs, Chinese Herbal"[Mesh] <b>OR</b> "Medicine, Chinese Traditional"[Mesh]) <b>NOT</b> ("Moxibustion"[Mesh] <b>OR</b> "Acupuncture Therapy"[Mesh] <b>OR</b> "Acupuncture"[Mesh] <b>OR</b> "Breathing Exercises"[Mesh] <b>OR</b> "Massage"[Mesh]).	28314 <b>ELEGIDA</b>

<sup>41</sup> Que engloba los términos Chinese Medicine, Traditional; Chinese Traditional Medicine; Chung I Hsueh; Hsueh, Chung I; Medicine, Chinese Traditional; Traditional Chinese Medicine; Traditional Medicine, Chinese; Zhong Yi Xue)

<sup>42</sup> Acupuntura presenta dos Mesh, "Acupuncture Therapy"[Mesh] y "Acupuncture" [Mesh], moxibustión presenta uno ("Moxibustion"[Mesh], Qi gong aparece como "Breathing Exercises"[Mesh]), y Medline no contempla ningún término para el masaje tradicional chino o Tuina, así que se decide emplear un término más global, pero que eliminará cualquier tipo de terapia que incluya tratamientos y movilizaciones manuales, que es "Massage"[Mesh].

Una vez localizados los artículos, la selección de filtros (por idioma, año de publicación, área de estudio y revista) permite obtener los datos estadísticos objeto de nuestro estudio.

### 3.2 Elección de controles

Cuando fue preciso discriminar las características estadísticas realmente específicas de algún aspecto de la MHC, se incluyeron controles. Volvemos nuevamente al análisis de la producción científica en MHC para ilustrar con este caso concreto nuestro procedimiento. Utilizamos como control la estadística de los artículos publicados sobre i) aspirina, ii) plantas medicinales (excluida MHC), iii) medicina homeopática y iv) acupuntura. Las estrategias de búsqueda se indican en la Tabla 7 y el Anexo 2 presenta la información de forma más detallada. La aspirina se eligió como control representativo de un medicamento con una larga tradición de uso. El control de plantas medicinales (excluida MHC), permite contrastar la actividad investigadora mundial en el área con la actividad en MHC. La medicina homeopática se eligió como control porque es un sistema terapéutico que, como la MHC, tiene un concepto de enfermedad y sanación diferente a la medicina alopática. Finalmente, la acupuntura se incluyó como control de un procedimiento de MTC diferente de la MHC.

**Tabla 7.** Estrategia de búsqueda de los controles para las características estadísticas de la MHC

Búsqueda	Descripción
Plantas medicinales (excepto MHC)	((("Plants, Medicinal"[Mesh] OR "Plant Extracts"[Mesh]) OR "Phytotherapy" [Mesh]) NOT ("Drugs, Chinese Herbal"[Mesh] OR "Medicine, Chinese Traditional"[Mesh])) NOT (Chinese[lang]))
Medicina homeopática	"Homeopathy"[Mesh]
Aspirina	"Aspirin"[Mesh]
Acupuntura	"Acupuncture"[Mesh] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh]



## 4. Localización de evidencias de eficacia de la MHC

En este apartado hemos seleccionado y utilizado solamente aquéllos trabajos realizados con "verdadera" MHC, que definimos como aquella MHC que fue preparada siguiendo los principios de la MTC y que incluya un mínimo de 3 plantas diferentes (completas o alguna de sus partes). Esta definición excluye los estudios realizados con una única planta (es decir, como un estudio de farmacognosia occidental estándar) o con un compuesto químico dado aislado desde una planta. Aunque no dudamos de la idoneidad de estas aproximaciones para lograr efectos terapéuticos, entendemos que no responden a uno de los principales objetivos de la presente Tesis: averiguar si la mezcla de plantas con distintas propiedades (Emperador, Ministro, etc) propuesta por la MTC tiene realmente un valor terapéutico<sup>43</sup>.

### 4.1 Ensayos clínicos

Para localizar los ECA de fase III o IV sobre MHC, utilizamos la página web ClinicalTrials.gov de los "U.S National Institutes of Health" que actualmente cuenta con 126,191 EC de 179 países.

Para analizar las evidencias de eficacia en EC ya realizados, usamos las revisiones sistemáticas de Cochrane Reviews desde 2001 hasta 2011. Indicamos a continuación los criterios utilizados:

- Criterios de inclusión: Todas las revisiones COCHRANE de EC realizados con MHC. Se incluyen todo tipo de forma MHC: plantas crudas, procesadas, extractos, etc. También EC en los que se probara MHC sola o MHC junto a un fármaco convencional.
- Criterios de exclusión: Estudios de toxicidad, revisiones que no encontraron ningún ensayo que reuniera los criterios de inclusión.
- Criterio de eficacia: Los ECAs<sup>44</sup> en los que se compara una terapéutica con otra, es la herramienta empleada y mayoritariamente aceptada para evaluar la validez de

---

<sup>43</sup> La MTC contempla los tratamientos con una sola planta, pero en la búsqueda de referencias bibliográficas es imposible discriminar en qué casos un estudio utiliza una sola planta según los principios de la fitoterapia occidental o según los de la MTC.

<sup>44</sup> EC que incluye al menos dos grupos de pacientes y/o voluntarios sanos, cuya asignación a un tratamiento experimental o control se realiza al azar, de forma que ni el paciente ni el médico responsable de su selección o tratamiento puedan influir en su asignación. Tanto el

una terapia<sup>45</sup>. Es a partir de la fase III donde se puede verificar la eficacia de un tratamiento. Por todo ello, decidimos “a priori” considerar solamente los ECAs positivos de fase III o IV como prueba de eficacia de un determinado tratamiento con MHC.

## 4.2 Estudios en animales

### 4.2.1 Estudios en siete situaciones patológicas.

Dado el gran número de artículos de investigación publicados sobre MHC en modelos animales, decidimos realizar nuestro análisis en una muestra del total. Las situaciones patológicas elegidas fueron: cáncer, enfermedades asociadas a enfermedades fibróticas, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión y psoriasis. La elección de estas 7 enfermedades se realizó teniendo en cuenta que i) entre las 10 principales causas de muerte en 2008 en los países desarrollados (OMS, 2012b), se encuentran 3 tipos de cáncer, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, EPOC, la diabetes mellitus, la enfermedad cardíaca hipertensiva y ii) psoriasis y enfermedades asociadas a enfermedades fibróticas no tienen buen tratamiento con medicina alopática, pero sí podrían tenerlo con la MHC. Los criterios utilizados en la selección de artículos se indican en la Tabla 8.

---

periodo de reclutamiento como el de tratamiento y de seguimiento han de tener lugar simultáneamente. El investigador garantiza la seguridad de los pacientes, y a su vez tiene la capacidad de manipular variables independientes que le permitan demostrar la hipótesis causal del ensayo, o predecir y prevenir efectos colaterales no deseados. Un ECA comienza con la formulación de una hipótesis, y con la definición de las variables independientes (las variables principales -responde al objetivo principal del estudio- y secundarias van a ser las medidas que se hacen para poder dar respuesta a los objetivos planteados en un estudio. Se establecen sistemas de monitorización y control, y se estipula un tiempo de duración. Otro punto clave es la selección de los sujetos participantes (el tamaño muestral y lugar de procedencia que garantice la representatividad de la muestra) Luego establecer el uso de placebo (se restringe a los estudios en los que es éticamente aceptable y evita el sesgo de información), la aleatorización (la asignación alternativa en diversos grupos garantiza que los grupos son comparables y sirve para evitar el sesgo de selección) y los métodos de enmascaramiento empleados (el desconocimiento de parte del participante -ciego simple- y del médico tratante o investigador -doble ciego- respecto al tratamiento al que ha sido asignado; sirve para garantizar la confrontabilidad de la información y para evitar el sesgo de información) .

<sup>45</sup> Los EC no controlados y de diseño abierto (tanto el paciente como el investigador conocen la identidad de los fármacos empleados) suelen tener un valor limitado, o conducir a un sesgo. En los diseños cruzados (ambos tratamientos en estudio -experimental y control- son administrados a cada paciente en periodos sucesivos que han sido determinados aleatoriamente, lo que permite a cada sujeto ser su propio control) el problema radica en la dificultad de mantener el orden y la secuencia de administración de los tratamientos.



**Tabla 8:** Criterios usados en la selección de estudios sobre la eficacia de la MHC en modelos animales

Criterios de Inclusión	Artículos de investigación, publicados en inglés desde el año 2000, sobre el efecto de la MHC en modelos animales de las 7 enfermedades elegidas
Criterios de exclusión	Estudios de toxicidad
Criterio de indicios de eficacia	Preparación de MHC que haya sido usada con éxito en el mismo tipo de enfermedad (por ejemplo, un tratamiento para la cirrosis hepática, que es uno de los tipos de enfermedades asociadas a fibrosis) en al menos 3 trabajos de investigación diferentes y bien ejecutados desde el punto de vista metodológico.

#### 4.2.2 Las publicaciones sobre cáncer y el “estado del arte” de la investigación en MHC en modelos animales de enfermedad

Se trata de un estudio con mayor detalle en el que el cáncer se ha elegido como muestra representativa para determinar el “estado del arte” de los estudios de MHC en modelos animales. Esta elección se debe a que, dentro de los estudios de MHC en modelos animales de enfermedad, el área del cáncer es una de las 10 áreas más activas (ver Resultados). En este estudio, que siguió los mismos criterios de inclusión, exclusión e indicios de eficacia del apartado anterior, se comparó la producción científica del área con dos controles consistentes en la producción científica en las áreas de plantas medicinales (excluida MHC) en general y de agentes antineoplásicos en modelos de cáncer. Además, se recurrió al análisis individual por 3 revisores diferentes de los mejores (según el criterio de FI) artículos publicados. Para la elaboración de dicho análisis, se proporcionó a los revisores un baremo para homogeneizar los criterios a valorar. Esta evaluación se dividió en 5 apartados fundamentales. El primer apartado (valorado en un 10% del total) incluía el FI de la revista y la hipótesis principal del estudio. El segundo apartado (20% del total) valoraba la reproducibilidad de la MHC utilizada en el estudio y su condición de “verdadera” MHC. Se desarrolló teniendo en cuenta las premisas más significativas marcadas por la EMA (EMA, 2010) y la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) (Mosihuzzaman M, Choudhary MI, 2008) sobre la experimentación con MHC. En el tercer apartado (10% del total) se valoraba el enfoque del estudio, premiando la adaptación de la MHC a la investigación occidental. En el cuarto apartado (45% del total), y según recomendaciones del Manual “GP-TCM Handbook on Good Practice in the Reporting of CHM Experimental





Work" (GP-TCM, 2011), y otras revisiones (Kilkenny C et al, 2010) sobre este tema, se analizó la metodología (45% del total, no incluyendo aquí los aspectos referentes a la CHM usada, que se valoran en el segundo apartado), siendo este apartado el de mayor peso en la evaluación. Por último se consideró la presentación y el tratamiento de los resultados (15%).

<b>1-Publicación (10%)</b>	<b>Revista</b>	FI > 7			0.5		
		FI < 7			0		
	<b>Hipótesis principal*</b>	Descrita			0.5		
		No descrita			0		
<b>2-Material (20%)</b>	<b>Material</b>	Extracto			1		
		Planta			0.5		
		Forma farmacéutica			1.5		
	<b>Trazabilidad</b>	Origen			0.1		
		Tratamiento			0.1		
		Conservación			0.1		
		Concentración			0.1		
		Toxicidad			0.1		
<b>3-Diana** (10%)</b>	<b>Uso tradicional</b>				0		
	<b>Según medicina moderna</b>				1		
<b>4-Métodos (45 %)</b>	<b>Según estudio</b>	Preclínico	Animales	In vitro	0.5		
				Administración	En comida	0.5	
					Sonda/ iv	1	
				Número de animales	< 7	0	
					>7	1	
				Aleatorización/ ciego	No hecho	0	
					Hecho	0.5	
				Sacrificio/ manipulación	No aceptable	0	
					Aceptable	0.5	
				<b>Técnicas</b>	Convencionales		
Ómicas			1.0				
<b>5-Resultados (15 %)</b>	<b>Aceptables***</b>	Conclusiones	Aceptadas			0.5	
			No aceptadas			0	
		Análisis estadístico	Si	Descrito			1.0
				Hecho pero no descrito			0.5
			No			0	
		<b>No aceptables</b>				0	

\*Describe claramente el propósito del estudio. \*\*Si la eficacia del tratamiento sigue los principios de la MTC o las teorías convencionales. \*\*\*Si el artículo aporta información relevante suficiente que sustente los resultados (implicaciones científicas y éticas).



## 5. Anexos

### Anexo 1: Direcciones de las bases de datos consultadas en la web

**Tabla 9:** Localización en la web de las bases de datos consultadas

Fuente consultada	Localización
ClinicalTrials	<a href="http://clinicaltrials.gov/">http://clinicaltrials.gov/</a>
Cochrane	<a href="http://www.thecochranelibrary.com/">http://www.thecochranelibrary.com/</a>
ISI Web of Knowledge	<a href="http://www.accesowok.fecyt.es/">http://www.accesowok.fecyt.es/</a>
PubMed	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>
SCImago Journal	<a href="http://www.scimagojr.com/j">http://www.scimagojr.com/j</a>

**Tabla 10:** Localización en la web de otras fuentes consultadas

Fuente consultada	Localización
AEMPS	<a href="http://www.aemps.gob.es/">http://www.aemps.gob.es/</a>
BfArM	<a href="http://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html">http://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html</a>
EMA	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a>
FDA	<a href="http://www.fda.gov/">http://www.fda.gov/</a>
MHRA	<a href="http://www.mhra.gov.uk/">http://www.mhra.gov.uk/</a>
NIHS	<a href="http://www.nihs.go.jp/english/index.html">http://www.nihs.go.jp/english/index.html</a>
OMS	<a href="http://www.who.int/en/">http://www.who.int/en/</a>
SFDA	<a href="http://www.sfdachina.com/">http://www.sfdachina.com/</a>
TGA	<a href="http://www.tga.gov.au/">http://www.tga.gov.au/</a>
UMC	<a href="http://who-umc2010.phosdev.se/">http://who-umc2010.phosdev.se/</a>

### Anexo 2: Estrategia de búsqueda de los controles usados en el análisis de la producción científica de la MHC

1. **Aspirina:** Según la definición MeSH es el prototipo de analgésico utilizado en el tratamiento del dolor de leve a moderado. Tiene propiedades antiinflamatorias

y antipiréticas y actúa como un inhibidor de la ciclooxigenasa y por tanto inhibe la biosíntesis de prostaglandinas. La aspirina también inhibe la agregación plaquetaria y se utiliza en la prevención de la trombosis arterial y venosa. La búsqueda se realizó mediante el término MeSH "Aspirin" que incluye los términos; Acetylsalicylic Acid, Acid, Acetylsalicylic, 2-(Acetyloxy)benzoic Acid, Acylpyrin, Aloxiprimum, Colfarit, Dispril, Easprin, Ecotrin, Endosprin, Magneeryl, Micristin, Polopirin, Polopiryna, Solprin, Solupsan, Zorprin, Acetysal. Esta búsqueda arrojó 35.144 resultados.

2. **Plantas medicinales (excluida MHC).** El término MeSH Plants, Medicinal, que se refiere a aquellas plantas cuyas raíces, hojas, semillas, corteza, u otros componentes, poseen propiedades terapéuticas, tónicas, purgantes u otras actividades farmacológicas. El total de los artículos recuperados fue de 103168. Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda; "Plants, Medicinal"[Mesh] que incluye los términos; Medicinal Plant, Plant, Medicinal, Medicinal Plants, Pharmaceutical Plants, Pharmaceutical Plant, Plant, Pharmaceutical, Plants, Pharmaceutical, Healing Plants, Healing Plant, Plant, Healing, Plants, Healing, Medicinal Herbs, Herb, Medicinal, Medicinal Herb, Herbs, Medicinal. "Plant Extracts"[Mesh], que a su vez incluye; Plant Extracts; Extracts, Plant, y por último "Phytotherapy"[Mesh] Herb Therapy, Herbal Therapy.

**Tabla 11:** Búsqueda MeSH plantas medicinales (excluida MHC)

Búsqueda (MESH)	Artículos
"Phytotherapy"[Mesh]	24423
"Plant Extracts"[Mesh]	85736
"Plants, Medicinal"[Mesh]	48454
("Plants, Medicinal"[Mesh] OR "Plant Extracts"[Mesh] OR "Phytotherapy"[Mesh])	127885
("Plants, Medicinal"[Mesh] OR "Plant Extracts"[Mesh] OR "Phytotherapy"[Mesh]) NOT ("Drugs, Chinese Herbal"[Mesh] OR "Medicine, Chinese Traditional"[Mesh])	103168
("Plants, Medicinal"[Mesh] OR "Plant Extracts"[Mesh] OR "Phytotherapy"[Mesh]) NOT ("Drugs, Chinese Herbal"[Mesh] OR "Medicine, Chinese Traditional"[Mesh]) NOT "Chinese"[Lang]	98231

3. **Homeopatía:** Se trabajó con el término MeSH Homeopathy que rindió 3.819 referencias. La definición MeSH de Homeopatía es: "Sistema terapéutico fundado por Samuel Hahnemann (1755-1843), basado en la ley de los semejantes,



donde "semejante cura lo semejante". Las enfermedades se tratan con sustancias altamente diluidas que pretenden crear los mismos síntomas que sufre el paciente. Indicamos a pie de página<sup>46</sup> la información sobre homeopatía del Ministerio de Sanidad y Consumo, que nos parece más adecuada que la de la MeSH.

4. **Acupuntura:** En este caso la búsqueda se realizó con el término MeSH Acupuncture, cruzado con Acupuncture Therapy, otro término MeSH: Tratamiento de la enfermedad mediante la inserción de agujas a lo largo de las vías específicas o meridianos. La colocación varía con la enfermedad que está siendo tratada. A veces se usa en combinación con el calor, la moxibustión, la acupuntura o estimulación eléctrica. Con la combinación de ambos se recuperaron 14.784 artículos.

---

<sup>46</sup> Según el Ministerio de Sanidad y Consumo en su informe sobre las terapias naturales (MSPSI 2011), los medicamentos homeopáticos, en diluciones extremadamente altas, utilizados bajo la supervisión de profesionales se consideran seguros. Es una técnica que ha empezado a ser evaluada con criterios de medicina basada en la evidencia en los últimos años, por lo que se puede afirmar que su evaluación científica está en sus inicios. En general, las revisiones realizadas concluyen que la homeopatía no ha probado definitivamente su eficacia en ninguna indicación o situación clínica concreta y los resultados de los EC disponibles son muy contradictorios.



## **4. Resultados**



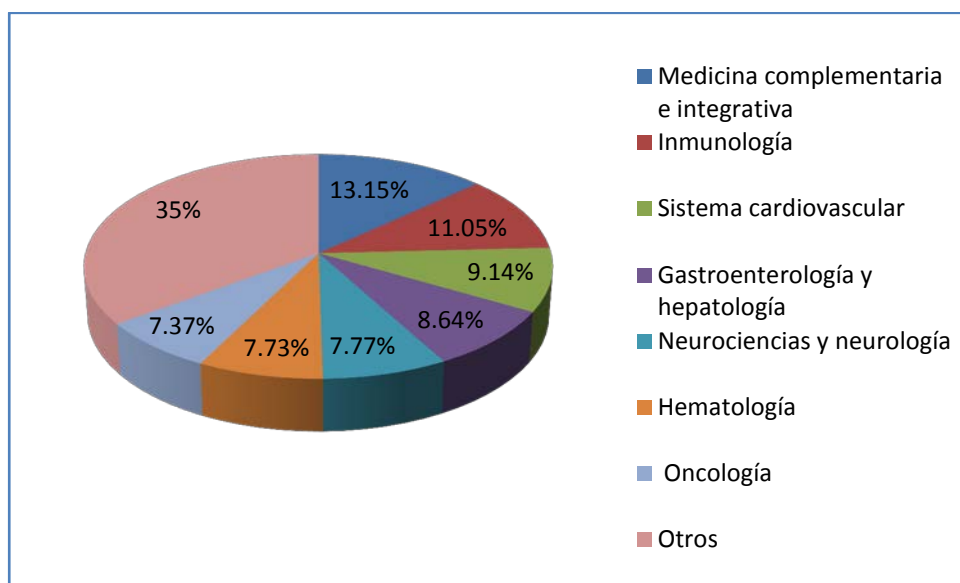
# **I. Análisis Bibliométrico de la MHC**





## 1. Áreas más activas

Las áreas más activas en investigación sobre MHC en los años 2000-2012, de acuerdo con MEDLINE, fueron las siguientes (% del total entre paréntesis): medicina complementaria e integrativa<sup>47</sup>, inmunología, sistema cardiovascular, gastroenterología y hepatología, neurociencias y neurología y oncología (Fig.3). Estas áreas son básicamente las mismas que en el periodo de 1950.1999 (resultados no mostrados).



**Figura 3:** Áreas más activas en investigación en MHC (2000-2012)

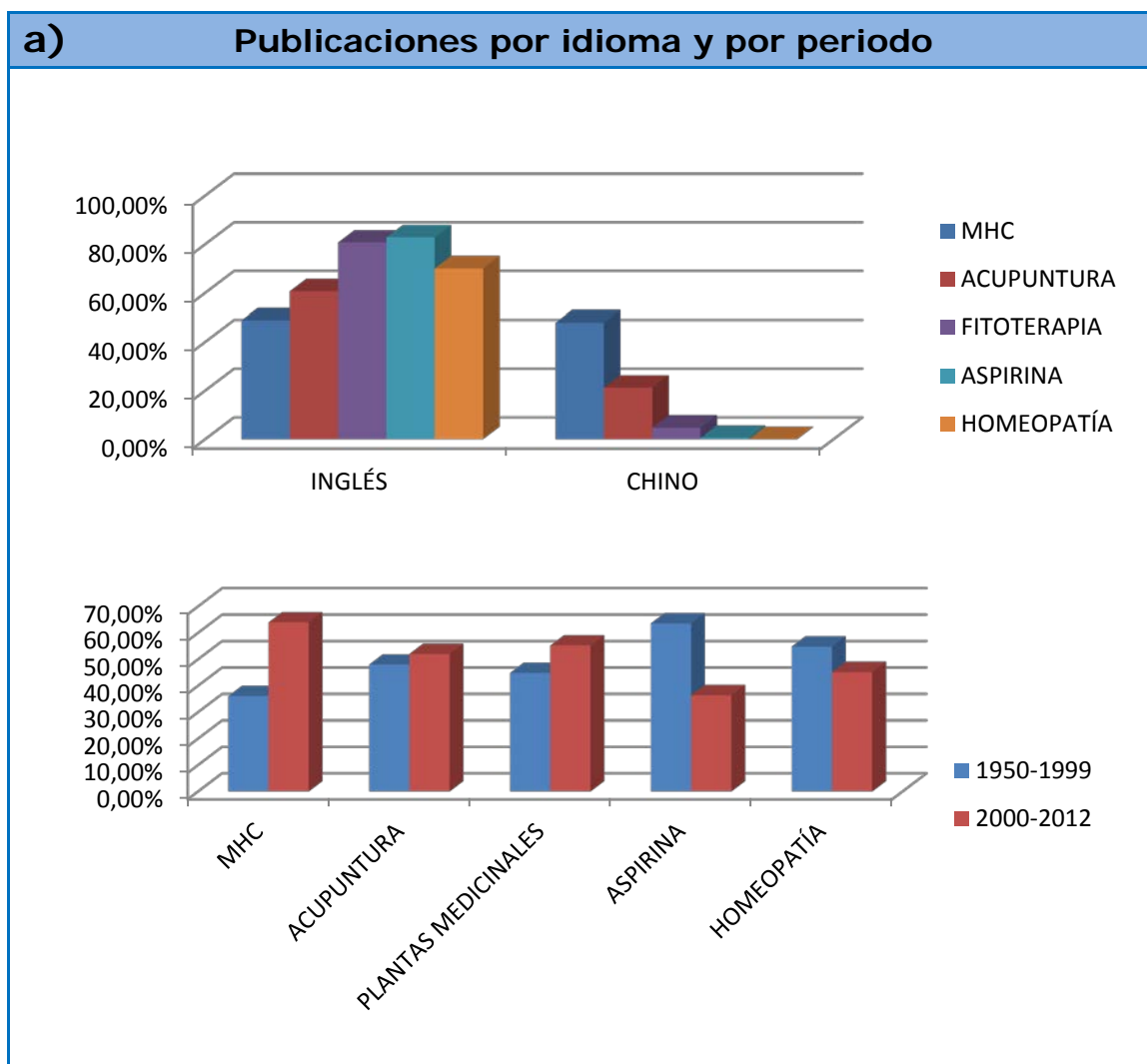
## 2. Características de la producción científica

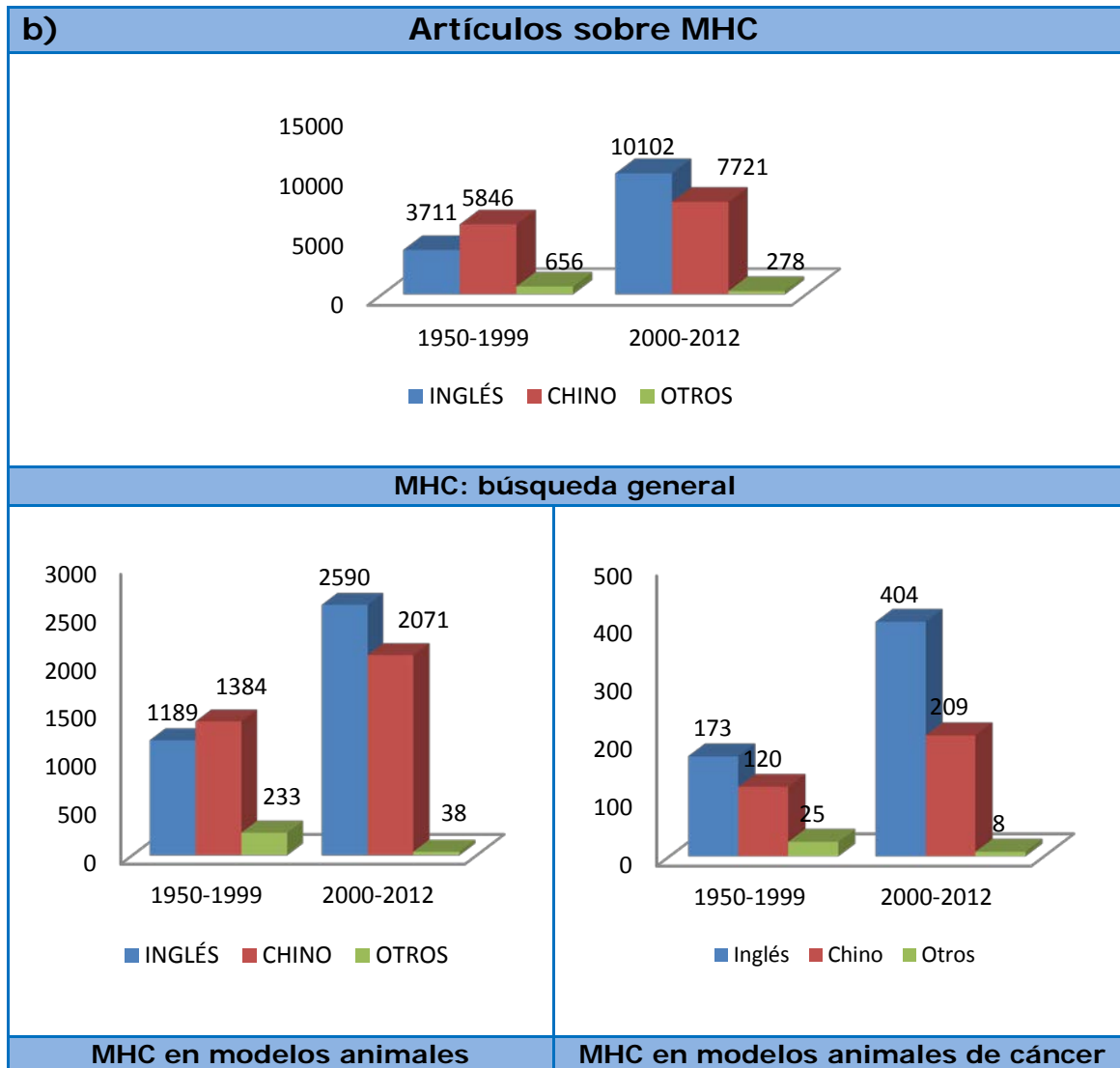
Nuestro estudio revela que, de todos los artículos revisados, sólo el 49 % está en inglés (Fig. 4a superior). Éste es un motivo importante de preocupación porque existe la posibilidad de que se estén perdiendo para la comunidad internacional trabajos importantes en el campo. El análisis de los controles (ver resultados más

<sup>47</sup> Es la clasificación de Medline. Cuando un autor publica un artículo en inglés, su público potencial no es el chino, sino el internacional. Por lo tanto el autor y la propia revista clasifican el artículo siguiendo las palabras clave de la medicina convencional, para la cual la MHC es una MCA.

extensamente desarrollados en el Anexo 1), permite identificar la singularidad de la elevada proporción de artículos en chino encontrada en la MHC. Efectivamente, las publicaciones en inglés son mayoritarias en los estudios de plantas medicinales (excluida MHC) (81%), de aspirina (83%) y de medicina homeopática (70% y, en este caso, no existe un solo artículo en chino). La propia acupuntura solo presenta un 21% de artículos en chino.

También hemos detectado que en 2000-2012, hay un cambio de tendencia: mientras que lo publicado en inglés en el periodo 1950-1999 representaba el 36%, en el periodo 2000-2012 supera el 64% (Fig. 4a inferior).





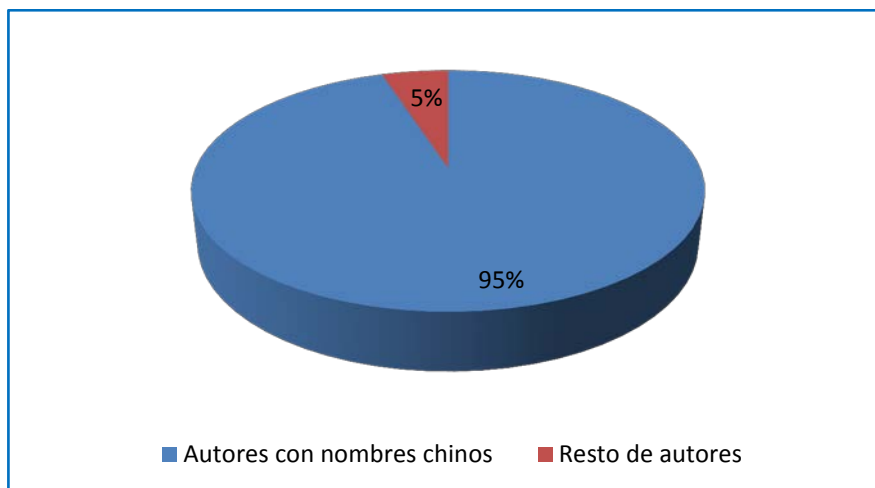
**Figura 4:** a) Características específicas de la investigación en MHC: gran tendencia a publicar en chino y fuerte aumento de trabajos publicados en los últimos años. b) Diferencias entre 1950-1999 y 2000-2012 en el idioma de publicación y el número de artículos sobre MHC

La actividad publicadora también presenta en 2000-2012 un hecho diferencial frente a 1950-1999: en el periodo más reciente se concentran más de la mitad de los artículos publicados desde 1950 hasta la actualidad (Fig. 4b superior). Ello indica un fuerte incremento en la investigación en MHC en los últimos años que se corresponde bastante bien con áreas más específicas que también hemos analizado, como los estudios de MHC en animales o la más restringida área de los estudios en animales de tratamiento de cáncer con MHC (Fig. 4b inferior izquierda y derecha, respectivamente). Además observamos que ninguno de los controles (Fig. 4a

inferior) presenta una intensificación reciente de las publicaciones tal como la encontrada en MHC. Ello refleja el carácter singular del creciente interés de la investigación en MHC.

### 3. El mundo científico occidental frente a la MHC

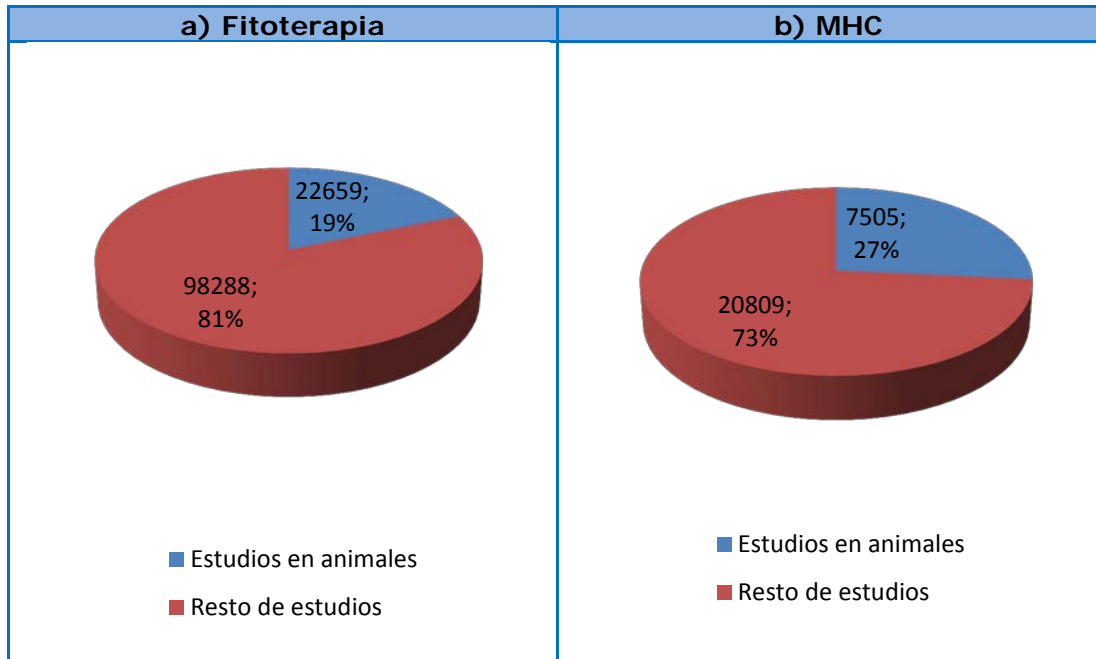
La gran mayoría de los autores de las publicaciones en inglés (>95%) –bien sean publicados en China o bien en otro país- tienen nombres de origen chino (Fig. 5). Este dato indica que fuera de la cultura china se presta poca atención a la MHC, en cuanto a investigación se refiere. Ello no se corresponde con el esfuerzo para hacer accesible la MHC a todo el mundo científico que representa el aumento de las publicaciones en inglés (Fig. 4).



**Figura 5:** Las publicaciones de MHC (1950-2012) en función de sus autores

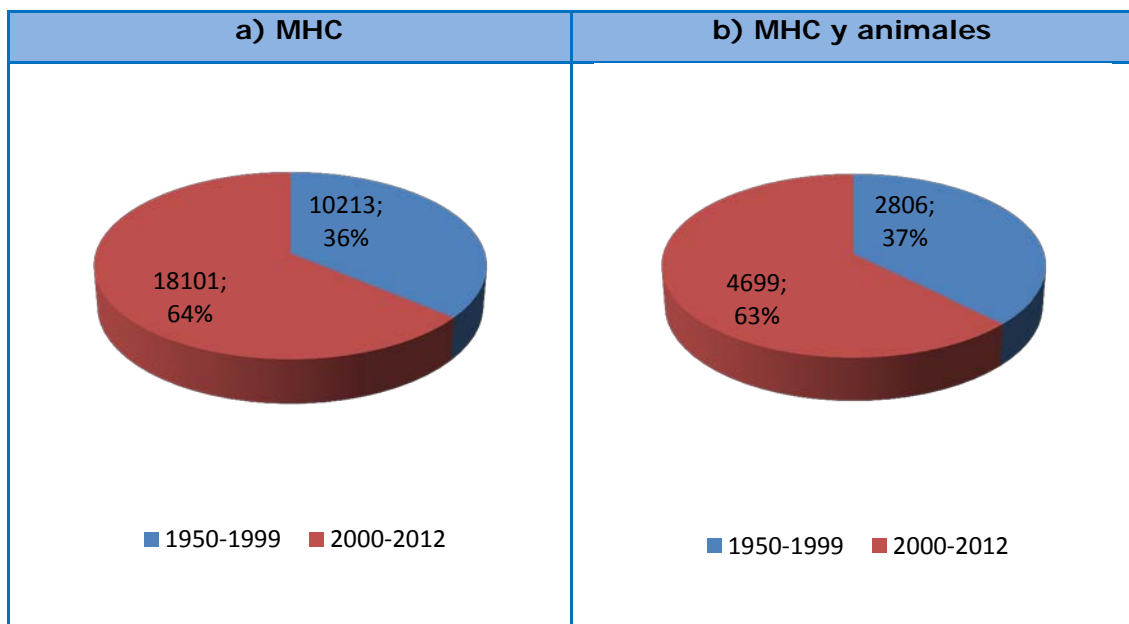
### 4. Estudios en animales

Como hemos indicado en la Introducción, la MHC está totalmente centrada en el ser humano. Por ello, hemos querido averiguar si concede la misma importancia a la investigación en animales que en Occidente (ver resultados Anexo 2), donde juega un papel tan relevante en el desarrollo de fármacos.



**Figura 6:** Trabajos publicados en animales (1950-2012)

Nuestros resultados indican que, de hecho, la MHC dedica proporcionalmente más esfuerzos a la investigación en animales que la fitoterapia (excluida MHC) (Fig. 6). Es más, la investigación en animales en los últimos años ha sufrido el mismo fuerte incremento constatado en el área global de la MHC (Fig. 7).



**Figura 7:** Fuerte aumento en los últimos años de trabajos de MHC en animales, acorde con la tendencia en el campo global de la MHC

Referente al FI (Tabla 12), constatamos que las cinco primeras revistas más utilizadas para publicar estudios de MHC en animales, 4 son chinas y carecen de FI. Por ello, y para poder ser comparadas con el resto de publicaciones, también las clasificamos en función del índice de Hirsch (Índice H) que evalúa la cantidad de citas que han recibido las revistas estudiadas (consultado en Julio de 2012) y del SCImago

**Tabla 12.** Revistas con más artículos sobre MHC en animales (2000-2012)

Revista	Artículos	% <sup>48</sup>	FI <sup>49</sup> (2011)	SJR	ÍNDICE H	País
Zhongguo zhong yao za zhi <sup>50</sup>	633	13.5	-----	0.03	13	China
Zhongguo zhong xi yi jie he za zhi <sup>51</sup>	431	9.17	-----	0.03	13	China
Zhong yao cai <sup>52</sup>	323	6.87	-----	0.03	9	China
J Ethnopharmacol	265	5.64	3.014	0.11	85	Holanda
Zhong xi yi jie he xue bao <sup>53</sup>	216	4.60	-----	0.04	8	China
Am J Chin Med	172	3.66	1.979	0.08	29	Singapur
Biol Pharm Bull	137	2.92	1.657	0.13	59	Japón
Phytother Res	88	1.87	2.086	0.10	54	EEUU
World J Gastroenterol	84	1.79	2.080	0.19	65	China
Zhonghua nei ke za zhi <sup>54</sup>	63	1.30	0.799	0.03	10	China
Phytomedicine	60	1.28	3.268	0.13	54	Holanda
Yao xue xue bao <sup>55</sup>	92	1.95	1.953	0.04	17	China
J Pharm Pharmacol	58	1.23	2.175	0.13	63	Reino Unido
Nan fang yi ke da xue xue bao <sup>56</sup>	54	1.10	-----	0.03	9	China
J Nat Prod	52	1.11	3.128	0.17	73	EEUU
J Pharm Biomed Anal	50	1.10	2.967	0.18	66	Holanda
Biomed Chrom (BMC)	46	1.00	1.966	0.11	35	EEUU
Planta Med	45	0.96	2.153	0.10	64	Alemania
Zhonghua nan ke xue <sup>57</sup>	38	0.81	-----	0.03	7	China
J Traditional Chin Med	37	0.79	0.296	0.04	12	China

<sup>48</sup> Calculado sobre el total de artículos publicados

<sup>49</sup> Para su análisis se clasificaron las revistas en orden descendente según el nº de artículos publicados en cada una y a continuación se analizaron los FI de las revistas con mayor nº de artículos.

<sup>50</sup> China Journal of Chinese Materia Medica

<sup>51</sup> Chinese Journal of Integrated Traditional and Western medicine

<sup>52</sup> Journal of Chinese Medicinal Materials

<sup>53</sup> Journal of Chinese Integrative Medicine

<sup>54</sup> Chinese Journal of Integrative Medicine

<sup>55</sup> Acta Pharmaceutica Sinica

<sup>56</sup> Journal of Southern Medical University

<sup>57</sup> National Journal of Andrology



Journal Rank (SJR), que incluye mayor número de revistas que el JCR. Las revistas que presentan menores índices H son chinas, lo que coincide con un bajo índice SRJ. Dado que siempre que hemos buscado FI, SJR e índice H de revistas científicas hemos encontrado valores de significado similar en los 3 índices, a lo largo de toda esta Tesis comentaremos preferentemente uno de ellos: el FI.

El FI más bajo de las revistas donde aparecen con más frecuencia artículos sobre estudios de MHC en animales es 0.296 y el más elevado 3.128 (Tabla 12). El FI medio (teniendo en cuenta solamente las revistas con FI) es de 2.11. La revista no china, donde más se publica es el J Ethnopharmacol que cuenta con un FI de 3.014.

El estudio de las revistas donde más frecuentemente se publican artículos en inglés en animales, revela que las áreas de plantas medicinales (excluida MHC) (Tabla 13) y MHC (Tabla 14) presentan índices FI, SJR y H similares.

**Tabla 13:** Revistas con más artículos sobre estudios de plantas medicinales (excluida MHC)<sup>58</sup> en animales (2000-2012)

Revista	Artículos	% <sup>59</sup>	FI (2011)	SJR	ÍNDICE H	País
J Ethnopharmacol	1949	13.91	3.014	0.11	85	Holanda
Phytother Res	967	6.9	2.086	0.1	54	EEUU
Planta Med	519	3.7	2.153	0.1	64	Alemania
Phytomedicine	558	3.98	3.268	0.13	54	Holanda
Biol Pharm Bull	321	2.29	1.657	0.13	59	Japón
Fitoterapia	390	2.78	1.848	0.09	43	Holanda
Food Chem Toxicol	354	2.53	2.999	0.13	79	Holanda
Indian J Exp Biol	301	2.15	1.295	0.06	39	India
J Nat Prod	143	1.02	3.128	0.17	73	EEUU
J Pharm Pharmacol	223	1.59	2.175	0.13	63	REINO UNIDO
J Med Chem	203	1.45	5.248	0.45	149	EEUU
J Agric Food Chem	226	1.61	2.823	0.14	142	EEUU
Life Sci	131	0.93	2.550	0.19	103	Holanda
Am J Chinese Medicine	131	0.93	1.979	0.08	29	Singapur

<sup>58</sup> Localizados al combinar la búsqueda establecida de plantas medicinales (no MHC) con la búsqueda de modelos animales.

<sup>59</sup> Calculado sobre el total de artículos publicados



**Tabla 14:** Revistas con más artículos en inglés sobre estudios de MHC en animales (2000-2012)

2000-2012	Artículos	% <sup>60</sup>	FI (2011)	SJR	ÍNDICE H	País
J Ethnopharmacol	265	10.23	3.014	0.11	85	Holanda
Am J Chin Med	172	6.64	1.979	0.08	29	Singapur
Biol Pharm Bull	137	5.29	1.657	0.13	59	Japón
Acta Pharmacol Sin	92	3.55	1.953	0.14	39	China
Phytoter Res	88	3.40	2.086	0.12	54	EEUU
Lifesci	86	3.32	2.550	0.19	103	Holanda
World J Gastroenterol	84	3.24	2.080	0.19	65	Holanda
Phytomedicine	60	2.32	3.268	0.13	54	Holanda
J Pharm Pharmacol	58	2.24	2.175	0.13	63	Reino Unido
J Nat Prod	52	2.01	3.128	0.17	73	EEUU
Int Immunopharmacol	45	1.74	3.376	0.19	55	Holanda
Planta Med	45	1.74	2.153	0.10	64	Alemania

## 5. Anexos

Anexo 1: Resultados de los controles usados en el análisis de la producción científica de la MHC

**Tabla 15:** Control Plantas Medicinales<sup>61</sup>

Idiomas	1950-1999		2000-2012		1950-2012	
	Total	%	Total	Total	%	Total
Inglés	32022	69.27	51221	89.96	83243	80.69
Chino	1502	3.25	3378	5.93	4880	4.73
Otros	12707	27.49	2338	4.11	15045	14.58
Total	46231	100	56937	100	103168	100

<sup>60</sup> Calculado sobre el total de artículos publicados

<sup>61</sup> (((("Plants, Medicinal"[Mesh] OR "Plant Extracts"[Mesh]) OR "Phytotherapy" [Mesh]) NOT ("Drugs, Chinese Herbal"[Mesh] OR "Medicine, Chinese Traditional"[Mesh]))

**Tabla 16:** Control Aspirina<sup>62</sup>

Idiomas	1950-1999		2000-2012		1950-2012	
	Total	%	Total	Total	%	Total
Inglés	17875	79.98	11234	87.77	29109	82.82
Chino	82	0.37	117	0.91	199	0.57
Otros	4392	19.65	1448	11.31	5840	16.62
Total	22349	100	12799	100	35148	100

**Tabla 17:** Control Homeopatía<sup>63</sup>

Idiomas	1950-1999		2000-2012		1950-2012	
	Total	%	Total	%	Total	%
Inglés	1195	57.07	1480	85.8	2675	70.04
Chino	0	0	0	0	0	0
Otros	899	42.93	245	14.2	1144	29.96
Total	2094	100	1725	100	3819	100

**Tabla 18:** Control Acupuntura<sup>64</sup>

Idiomas	1950-1999		2000-2012		1950-2012	
	Total	%	Total	%	Total	%
Inglés	3865	54.37	5119	66.43	8984	60.64
Chino	1002	14.09	2136	27.72	3138	21.18
Otros	2242	31.54	451	5.85	2693	18.18
Total	7109	100	7706	100	14815	100

## Anexo 2: Búsqueda en Pubmed de los estudios en animales

Realizamos las siguientes pruebas, secuencialmente, para determinar la mejor estrategia de búsqueda de estudios en animales de laboratorio: i) Términos MeSH "Animals, Laboratory", OR "Disease Models, Animal". "Animals, Laboratory" incluye "Animals congenic" y "Animals, Inbred Strains", mientras que "Disease Models, Animal" engloba algunos tipos de modelo animal de enfermedad (pocos, pero deben ser tenidos en cuenta). Sin embargo se comprobó que la búsqueda no era completa. Había muchos artículos que no se recuperaban con esta estrategia. ii) Término "Animals", que resultó ser demasiado general ya que incluye a "Seres unicelulares o pluricelulares, organismos heterótrofos, que tienen la sensación y el poder del

<sup>62</sup> Aspirin[Mesh]

<sup>63</sup> Homeopathy[Mesh]

<sup>64</sup> "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh]



movimiento voluntario." Esta definición incluye desde los cordados hasta los simios, pasando por animales salvajes, animales de zoológicos o animales domésticos, es decir los MeSH "Animal Population Groups", "Chordata" e "Invertebrates". iii) Término "Animals Experimentation", que se refiere a los animales como "los sujetos a investigar", por lo que entendimos que este MeSH era absolutamente pertinente. Se recuperaron 904895 artículos que al combinarlos con ("Drugs, Chinese Herbal" OR "Medicine Chinese Tradicional") se redujeron a 3373. Evidentemente, el total de estudios de MHC en animales desde 1950 no podía ser tan bajo, por lo que pensamos que algunos de los trabajos podían estar en MeSH alternativos como "Rats", "Guinea Pig" o "mice". Todos ellos se engloban dentro de la misma Mesh "Rodentia", que además incluye otros animales usados de manera menos habitual en investigación, como la chinchilla. Como "Rodentia" no se refiere a perros y gatos, éstos también se añadieron a esta nueva estrategia. Se recuperaron 2821231 artículos que, al cruzarse con el operador AND con ("Drugs, Chinese Herbal" OR "Medicine Chinese Tradicional") rindieron 9096 referencias. Es decir, casi el triple de las obtenidas con la anterior estrategia de búsqueda. Sin embargo, al revisar los artículos descubrimos que algunos eran estudios "in vitro" (lo que, por otra parte, era lo esperable al ampliar la búsqueda). En consecuencia, utilizamos un último refinamiento, aplicando NOT "Cells, Cultured".

**Tabla 19:** Estrategia de búsqueda en modelo animal

Estrategia	Artículos	MTC	¿Se acepta?
"Animals, Laboratory"[Mesh] OR "Disease Models, Animal"[Mesh]	901065	3373	NO
"Animals"[Mesh] OR "Animals, Laboratory"[Mesh] OR "Disease Models, Animal"[Mesh]	15677038	21805	NO
"Animals, Laboratory"[Mesh] OR "Disease Models, Animal"[Mesh] OR "Animal Experimentation"[Mesh]	904895	3373	NO
((("Animals, Laboratory"[Mesh] OR "Disease Models, Animal"[Mesh] OR "Animal Experimentation"[Mesh] OR "Dogs"[Mesh] OR "Cats"[Mesh] OR "Rodentia"[Mesh])	2821231	9096	SI
((("Animals, Laboratory"[Mesh] OR "Disease Models, Animal"[Mesh] OR "Animal Experimentation"[Mesh] OR "Dogs"[Mesh] OR "Cats"[Mesh] OR "Rodentia"[Mesh]) NOT "Cells, Cultured"[Mesh])	2302260	7505	SI



Una vez que tenemos la estrategia correcta en PubMed, necesitamos “traducirla” al lenguaje de la WOK, para obtener los datos estadísticos. No podemos poner la búsqueda de la misma forma utilizada en Pubmed porque los artículos recuperados superan los 100.000. Por ello, optamos por buscar cada MeSH por separado, y luego combinarlos con la búsqueda de MTC (por ejemplo, (MeSH Heading:exp=(animal experimentation) AND ((MeSH Heading:exp=(drugs, chinese herbal)) OR (MeSH Heading:exp=(Medicine, Chinese Traditional))), 1839 resultados (Ver resultados parciales tabla 20). Por último, se combinaron todas estas búsquedas parciales con el operador OR y conseguimos 7.505 artículos. Al aplicar la restricción de estudios en células, Refined by: [excluding] MeSH Headings= (CELLS, CULTURED) AND [excluding] MeSH Headings= (CELL LINE OR CELL LINE, TUMOR) se redujeron a 6.620.

**Tabla 20.** Resultados parciales al realizar la estrategia de búsqueda en modelo animal (WOK)

	<b>AND((MeSH Heading:exp=(drugs, chinese herbal)) OR(MeSH Heading:exp=(Medicine, Chinese Traditional)))</b>
(MeSH Heading:exp=(Animals, Laboratory)	0
(MeSH Heading:exp=(animal experimentation)	1839
(MeSH Heading:exp=(disease models, Animal))	1188
(MeSH Heading:exp=(rodentia))	7247
(MeSH Heading:exp=(cats))	42
(MeSH Heading:exp=(dogs))	258
Combinación “OR” de todos los MeSh anteriores	7505
Refinamiento eliminando cultivos celulares	6620



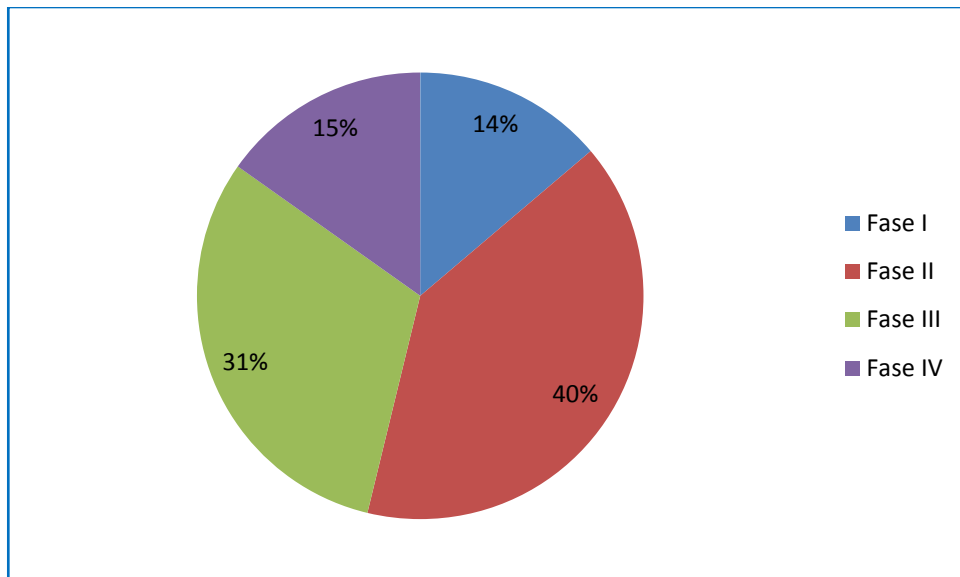
## **II. Eficacia de la MHC**



## 1. Ensayos Clínicos

### 1.1 Datos de China

En este capítulo buscamos evidencias de eficacia de MHC. En una primera aproximación quisimos localizar los EC en marcha y verificar si alguno en fase III o en fase IV (y, por lo tanto, ensayado en un gran número de pacientes) resultó exitoso. De la página web ClinicalTrials.gov, conocimos que en China hay registrados 3074 ensayos. Al refinar la búsqueda con "Medicine Traditional" eran 210, un 6.83 %. De ellos 183 eran intervencionales y 27 observacionales. La mayoría de ellos (58, un 40 %) se encontraban en fase II (Fig. 8).



**Figura 8:** El 40 % de los ECAs registrados en China se encuentran en fase II

Esta base de datos también permiten saber en qué momento se encuentra el estudio, y si ha finalizado, cual ha sido el resultado del mismo. De los ECAs seleccionados solo 10 presentaban resultados publicados. Tras eliminar los que no eran MHC, quedaron al final 4. Trataban sobre terapia adyuvante del pie diabético, tratamiento del estreñimiento (2 ensayos) y tratamiento de la rinitis alérgica perenne. Al tratarse de ECAs en fase II, no se consideraron para un ulterior estudio.



## 1.2 Datos de las revisiones Cochrane

### 1.2.1 Análisis general

De la revisión de la base de datos Cochrane se localizaron 43 artículos que revisaban un total de 353 EC de MHC, publicados desde 2001 hasta 2011. Se eliminó uno de ellos al ser un estudio de toxicidad y 6 porque los propios autores de estas revisiones no pudieron encontrar ningún trabajo que reuniera los criterios de inclusión (Anexo 1). En definitiva, nuestra muestra quedó reducida a 36 artículos de revisión, habiendo sido publicados la mayoría de ellos (29, que suponen el 78%) en los últimos 5 años.

### 1.2.2 Tipología

Como en la misma revisión se incluían distintos tipos de EC, los revisores aceptaron también distintos tipos control (Anexo 2). Usaban como control placebo y fármaco en 6 revisiones (16.67%), fármaco en 5 (13.89%), placebo, fármaco y ninguna actuación en 5 (13.89%).

En algunas ocasiones solamente se admitió MHC (19 de las 36 revisiones, 52.78 %), y en otros casos se admitió su combinación con fármaco convencional (4 ocasiones 11.11%). También hay ocasiones en que se admiten ambas posibilidades (13; 36.11%).

Llama la atención comprobar que los revisores seleccionan EC en los que se comparan distintas MHC, en el 59.52% de los casos, es decir en 25 de las 36 revisiones estudiadas. Solamente en 11 ocasiones (26.19%) se probó un único tipo de MHC, como Suxiao Jiuxin Wan, Tongxinluo, Chuanxiong, Dan Shen, Shengmai, Jiapi Wenshen y Zemaphyte (que ya no se fabrica). En función del tipo de enfoque a la hora de establecer los criterios para la inclusión del tipo de MHC, hemos encontrado que se pueden realizar unas revisiones con criterios más estrictos, como aquéllas en las que se estudiaba una única MHC para una única patología, y aquellas más laxas en las que se estudiaba una patología y se incluían todo tipo de MHC. En nuestra opinión, todos los resultados obtenidos de este último enfoque, menoscaban la fiabilidad de las conclusiones finales.



Respecto al área de estudio, encontramos que las revisiones se centran en problemas cardiacos<sup>65</sup>, alteraciones respiratorias<sup>66</sup>, y patologías ginecológicas<sup>67</sup>. También aunque en menor medida, infartos cerebrales, oncología<sup>68</sup> y alteraciones endocrinológicas<sup>69</sup> (Tabla 21 y Anexo 3). Estos datos coinciden con los hallados por otros autores (Jiang M et al, 2010) sobre las áreas más activas en los EC, donde el 31 % de las revisiones de EC trataban sobre problemas cardiacos o de infarto cerebral, seguidos por los problemas respiratorios y ginecológicos.

**Tabla 21:** Número de revisiones Cochrane por área de estudio

Área de estudio	Número	%
Cardiacos	6	16,67
Respiratorios	6	16,67
Ginecológico	5	13,89
Infarto cerebral	5	13,89
Cáncer	2	5,56
Endocrinológico	3	8,33
Neurológico	2	5,56
Hepatitis B	2	5,56
Otros	5	13,89
Total	36	100

El mayor número de ECs que encontraron los revisores trataban sobre diabetes mellitus tipo 2 (66 ECs) y miocarditis vírica (40 ECs). La revisión que localizó mayor número de participantes en los diversos ensayos (en total), estudiaba diabetes mellitus tipo 2 (8302 pacientes), seguida de la prevención del accidente cerebro-vascular (5042) y del tratamiento de la dismenorrea primaria (3475) y la miocarditis vírica (3448) (Anexo 3 y Tabla 22). El número medio de pacientes por ensayo fue de 128 pacientes, siendo la prevención del accidente cerebro-vascular la que mayor número de pacientes presenta en un solo ensayo (1680), seguida del tratamiento de la gripe (506), del infarto agudo de miocardio (395) y el dolor crónico de cuello (275).

<sup>65</sup> Angina de pecho, Infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca y miocarditis vírica

<sup>66</sup> Dolor de garganta, gripe, resfriado común, bronquitis aguda, SARS y SRAG.

<sup>67</sup> Síndrome premenstrual, dismenorrea primaria, embarazo ectópico, endometriosis y síndrome ovárico poliquístico.

<sup>68</sup> Dos de efectos secundarios en quimioterapia.

<sup>69</sup> Diabetes mellitus tipo 2, hipertiroidismo, e intolerancia a la glucosa.

**Tabla 22:** Número de ensayos clínicos (EC) por área de estudio.

Revisión	EC (nº)	%	Revisión	EC (nº)	%
Diabetes mellitus tipo 2.	66	18.7	Esquizofrenia	7	1.98
Miocarditis vírica	40	11.33	Infarto agudo de miocardio	6	1.7
Dismenorrea primaria	39	11.05	Insuficiencia cardíaca	6	1.7
Angina de pecho	36	10.2	Epilepsia	5	1.42
Infarto cerebral agudo	22	6.23	Dolor crónico del cuello	4	1.13
Intolerancia a la glucosa	16	4.53	Eccema atópico	4	1.13
Resfriado común	14	3.97	Síndrome ovario poliquístico	4	1.13
Hipertiroidismo	13	3.68	Síndrome nefrótico	3	0.85
SRAG	13	3.68	Embarazo ectópico	2	0.57
Hepatitis B	12	3.4	Endometriosis	2	0.57
Pancreatitis aguda	11	3.12	Gripe	2	0.57
Hemorroides sangrantes	9	2.55	Síndrome premenstrual	2	0.57
Secundarios quimioterapia cáncer mama	7	1.98	Bronquitis aguda	1	0.28
Dolor de garganta	7	1.98	Total	353	100.00%

### 1.2.3 Errores más significativos

Indicamos a continuación algunos ejemplos de los errores más significativos localizados:

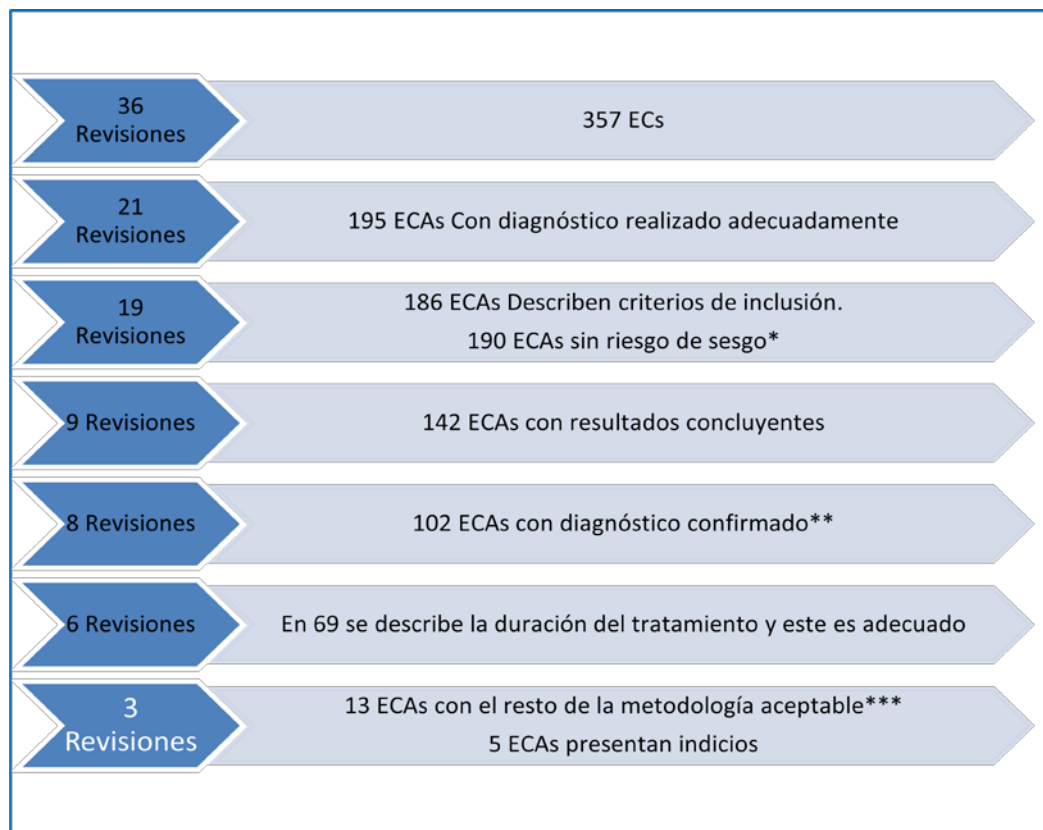
- **Mala comprensión de la asignación al azar:** En el caso del cáncer esofágico los autores habían comprendido mal la asignación al azar, así que no se incluye ningún estudio. En la bronquitis aguda la asignación al azar es incierta. No hay ciego.
- **No existe confirmación de la patología a estudiar:** Ningún ensayo confirmó histológicamente la miocarditis vírica.



- **No existe descripción de la duración del tratamiento:** Cabe señalar que un dato tan importante como la duración del tratamiento no se describe ni en las revisiones sobre patologías ginecológicas, ni en las respiratorias, ni en las revisiones de efectos secundarios a tratamientos de cáncer. En los ECs sobre alteraciones cardiacas, solamente se describe en el infarto agudo de miocardio y en el caso de la miocarditis vírica, y en ambas ocasiones el tratamiento es de 7 días, lo que parece que es un tiempo muy limitado para el tratamiento de patologías tan graves.
- **Descripción de efectos adversos o indeseables:** Sólo en 14 de 36 (39%) se buscan efectos adversos o secundarios no deseables. En 6 ocasiones de estos 14 (43%) sí se encontraron, y en 8 (57%).
- **Riesgo de conflicto de intereses:** En la bronquitis aguda, ya que los gránulos Huoke están preparados en el hospital donde trabaja uno de los autores. El mismo problema es encontrado en el estudio de dolor de garganta.

#### 1.2.4 Indicios de eficacia

Nuestro objetivo era localizar en las 36 revisiones seleccionadas (que reunían un total de 353 ECs, como se indica en la Tabla 22) las MHC que hubiesen demostrado indicios de eficacia en algún ECs. Sin embargo, encontramos que el 86% de los ECs, según los revisores, eran metodológicamente pobres. Los autores consideraban que la mayoría de los ECs analizados eran estudios de bajo perfil, con un número de participantes insuficiente, y que frecuentemente no había asignación de los pacientes al azar. Además, había gran heterogeneidad de los ECs incluidos en cada revisión (por ejemplo: se revisaban ECs sobre una determinada condición patológica, pero cada EC analizado usaba una MHC diferente o bien los ECs analizados no tenían el mismo sistema de asignación al azar). Eliminamos los ECs que no eran metodológicamente aceptables porque el diagnóstico de la enfermedad no se había realizado correctamente (o ni se había realizado), los que tuvieran riesgo de sesgo, los que, según los revisores, llegaban a resultados no concluyentes y aquéllos cuya duración/administración del tratamiento no eran adecuados o no reunían los requisitos mínimos de aleatorización y cegamiento (Fig. 9). Finalmente seleccionamos 5 revisiones en las que se incluían ECAs con indicio de beneficio.



**Figura 9:** Selección de las revisiones que encontraron ECAs con indicios de eficacia: \*Riesgo de sesgo porque la preparación a evaluar era fabricada en el mismo hospital investigador. \*\*De ellas solamente 7 revisiones, que incluyen 75 ECAs, usan placebo (no eliminamos aquellas revisiones en las que no se usa placebo, debido a los problemas inherentes en la MHC para generar un buen placebo, como se indica en la discusión). En ninguna de esas 7 revisiones se detalla la duración del tratamiento y solamente en una (sobre bronquitis aguda) se estudian efectos secundarios. \*\*\*Correcta asignación al azar, cegamiento, número de variables y muestra a evaluar correcta.

Analizamos en mayor profundidad las 3 revisiones finalmente seleccionadas:

- **Esquizofrenia** (Rathbone J et al, 2007): Dos estudios (n = 103) encontraron que los datos a corto plazo de la Escala de Impresión Clínica Global favorecían a los pacientes tratados con la combinación de MHC/antipsicóticos, comparados con los que recibían sólo antipsicóticos. La revisión concluye que las MHC ensayadas, administradas en un ámbito biomédico occidental, pueden ser beneficiosas para las personas con esquizofrenia solamente cuando se combinan con antipsicóticos.
- **Endometriosis** (Flower A et al, 2009): Sólo se incluyeron dos ECs con procedimientos de asignación al azar confirmado y diagnóstico laparoscópico de endometriosis (158 mujeres en total), aunque no había comparación con



placebo. Ambos ensayos describieron una metodología adecuada. No hubo pruebas de una diferencia significativa en las tasas del alivio sintomático entre las MHC y la gestrinona administradas después de la cirugía. Las MHC administradas por vía oral y luego conjuntamente con un enema de MHC dieron lugar a una mayor proporción de mujeres con alivio sintomático, mayor reducción de las puntuaciones promedio de dolor de dismenorrea y una gran mejoría, medida como la desaparición o reducción de las masas anexiales, comparado con el danazol. No hubo diferencias significativas entre las MHC y el danazol para el dolor lumbosacro, el malestar rectal y la sensibilidad de los nódulos vaginales. Como conclusión, los revisores indican que administración posquirúrgica de MHC puede tener beneficios comparables con la gestrinona pero con menos efectos secundarios. Las MHC orales puede tener un mejor efecto general del tratamiento que el danazol; pueden ser más efectivas para aliviar la dismenorrea y reducir las masas anexiales si se utilizan conjuntamente con un enema. Sin embargo, los revisores especifican que se requieren investigaciones más rigurosas para evaluar con exactitud la función potencial de las MHC en el tratamiento de la endometriosis.

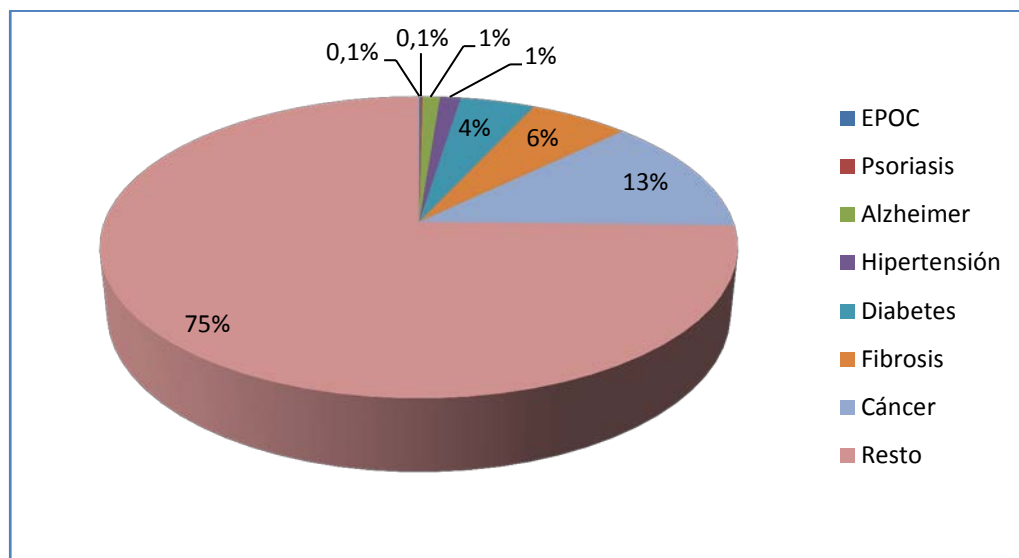
- **Síndrome premenstrual** (Zheng J et al, 2009): Un ensayo, identificado como el de mayor calidad metodológica, demostró la efectividad terapéutica del gránulo de Jingqianping. Dos estudios mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la eliminación de los síntomas en la fase proliferativa y en la fase premenstrual al ingerir gránulos de Jingqianping en lugar de Xiaoyaowan. Las mujeres tratadas con la decocción de CIPHER tuvieron una tasa mayor de recuperación que las que tomaron cápsulas de covitamina B6.

En resumen, solamente se encontraron ECAs metodológicamente aceptables que presentaban resultados beneficiosos del tratamiento con MHC en 5 de las revisiones: 3 para esquizofrenia, donde la MHC iba combinada con medicamento convencional (Rathbone J et al 2007), 1 para endometriosis (Flower A et al, 2009), que concluye que MHC orales y MHC orales junto con enema de MHC, presentan beneficios frente a la gestrinona y el danazol respectivamente y 1 para síndrome premenstrual (Zheng et al 2009), en el que los gránulos de Jiangqiaping presentan beneficios frente a otras MHC y frente a cápsulas de vitamina B6. En estos dos últimos casos los revisores indicaron que se requieren más ensayos para confirmar estos datos.

## 2. Estudios en animales de experimentación

### 2.1 Tratamiento con MHC de 7 situaciones patológicas seleccionadas

La búsqueda de trabajos que demuestren eficacia en modelos animales se ha realizado en siete situaciones patológicas seleccionadas<sup>70</sup> (Fig. 10). Esta muestra representa un 25% del total de lo publicado en MHC desde 1950 en modelos animales de enfermedad.

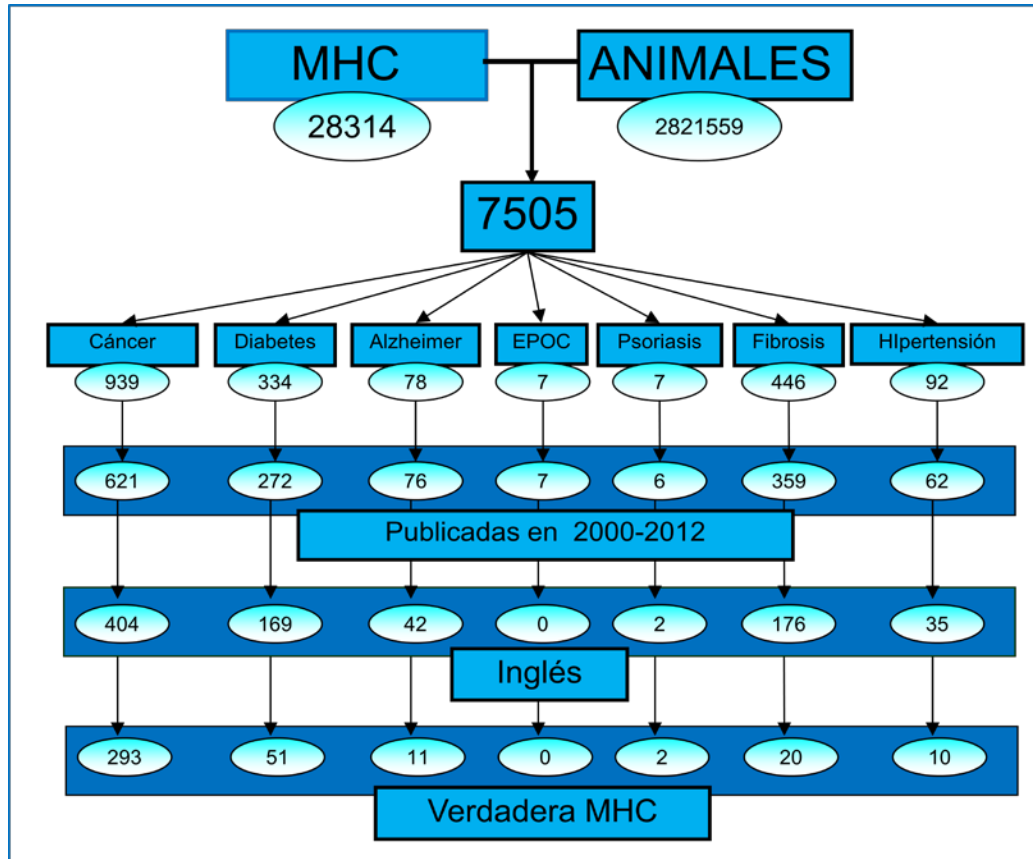


**Figura 10:** Muestra utilizada para el análisis de los estudios de MHC en modelos animales de enfermedad

Se localizaron 7505 artículos que estudiaban modelos animales de enfermedad aplicados a la MHC, y se clasificaron en función de las 7 patologías seleccionadas. Se seleccionaron aquéllos publicados en inglés desde el año 2000. Todos estos artículos se revisaron uno a uno para eliminar aquellos que no trataban de MHC "verdadera" (es decir, cuyas preparaciones no cumplían el requisito de contener al menos 3 plantas diferentes, o alguna de sus partes, tal y como se indica en Metodología). Finalmente los artículos recuperados fueron 293 para el cáncer, 51

<sup>70</sup> En Metodología se explican los criterios de selección de estas enfermedades

para la diabetes mellitus, 11 para la enfermedad de Alzheimer, ninguno para EPOC, 1 para psoriasis, 20 para enfermedades fibróticas y 10 para hipertensión (Fig. 11).



**Figura 11:** Esquema del procedimiento seguido para seleccionar los artículos sobre eficacia de la MHC en modelos animales

Resumimos a continuación los hallazgos de nuestra investigación junto con una breve reseña de cada enfermedad.

### 2.1.1 Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad crónica e inflamatoria que afecta a un 2 % de la población de EEUU, y cuyo coste económico se estima en 11.300 millones de dólares. Los tratamientos actuales consisten, para los casos más leves, en la administración vía tópica de corticoides, derivados de la vitamina D o combinaciones de ambos y, para los casos más severos, se administra acitretina, ciclosporina, metotrexato, fototerapias y agentes biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab, alefacept, ustekinumab) (Staidle JP et al, 2011). Se localizaron 75 artículos



(aplicando un refinamiento con el término MeSH "Psoriasis" a la búsqueda general de MHC 7 en modelos animales (Tabla 47, Anexo 4), de los que solo 2 estaban en inglés (Tabla 23) Por lo tanto, no hay indicios de eficacia de la MHC en el tratamiento de la psoriasis, siguiendo el criterio indicado en la Tabla 8.

**Tabla 23:** MHC y psoriasis

Idioma	1950-1999		2000-2012		1950-2012	
	Total	%	Total	Total	%	Total
Inglés	1	100	2	33.33	3	42.86
Chino	0	0	4	66.67	4	57.14
Otros	0	0	0	0	0	0
Total	1	100	6	100	7	100

Solamente 2 artículos publicados en inglés desde el año 2000

### 2.1.2 EPOC

La EPOC es una enfermedad sin cura. Actualmente es la cuarta causa de muerte en EEUU, y se espera que sea la tercera en el año 2020 (Murray CJL, Lopez AD, 1997). Según recomendaciones publicadas en "the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD", los tratamientos farmacológicos más indicados son broncodilatadores de larga duración para pacientes sintomáticos con EPOC de moderada a severa, y un corticosteroide vía inhalatoria para los enfermos con EPOC grave o con exacerbaciones repetitivas, (GOLD, 2011). Tras establecer la estrategia de búsqueda (Tabla 48, Anexo 4) comprobamos que no había ningún artículo publicado que reuniese nuestros criterios de inclusión (Tabla 8) y, en consecuencia, no hay indicios de la eficacia de la MHC en el tratamiento de la EPOC (Tabla 24).

**Tabla 24:** MHC y EPOC

Idioma	1950-1999		2000-2012		1950-2012	
	Total	%	Total	%	Total	%
Inglés	0	0	0	0	0	0
Chino	0	0	7	2.57	7	100
Otros	0	0	0	0	0	0

No hay ningún artículo que reúna los criterios de inclusión



### 2.1.3 Hipertensión

La OMS estima que unos 600 millones de individuos en el mundo son hipertensos, y que 7,14 millones de muertes al año se deben a la hipertensión (OMS, 2012b). Por otra parte, según la American Heart Association, se calcula que para el año 2030, el 40.5% de la población americana tendrá algún tipo de enfermedad cardiovascular y que entre 2010 y 2030, se triplicará el gasto sanitario directo debido a este tipo de enfermedades, de 273.000 a 818.000 millones de dólares (Heidenreich PA et al, 2011). Los tratamientos antihipertensivos reducen el riesgo de enfermedades cerebrovasculares un 40 %, el de enfermedad coronaria un 25 % y el de infarto de miocardio en un 50% (Theodoratou D et al, 2009).

En esta ocasión la búsqueda elegida para localizar los artículos sobre el tema fue "Hypertension"[Mesh]. Se recuperaron 265 trabajos, 92 de los cuales eran estudios en modelos animales de enfermedad (Tabla 49, Anexo 4). De ellos, 48 en inglés, 43 en chino, 1 en japonés. Treinta se habían publicado antes de 2000 y 62 entre 2000-2012. Nos quedamos con los publicados desde 2000 en inglés, que eran 35 (Tabla 25). Tras revisarlos para verificar si cumplían los criterios de inclusión (especificados en la Tabla 8), encontramos que 10 de ellos los reunían.

**Tabla 25:** MHC e hipertensión

Idioma	1950-1999		2000-2012		1950-2012	
	Total	%	Total	%	Total	%
Inglés	13	43.33	35	56.45	48	52.17
Chino	16	53.33	27	43.55	43	46.74
Otros	1	3.33	0	0	1	1.09
Total	30	100	62	100	92	100

Seleccionamos 35 artículos para revisión manual

La revisión de estos 10 artículos permitió comprobar que cada estudio utilizaba una MHC diferente (Tabla 26), con excepción de la llamada Jiang-Tang-Ke-Li (JTKL), que aparecía en dos ocasiones. Por lo tanto, según el criterio fijado en la Tabla 8, no existen suficientes indicios de eficacia de MHC en modelos animales de hipertensión.

**Tabla 26:** Tipos de MHC usada en modelos animales de enfermedad aplicados en el tratamiento de la hipertensión

MHC	Número de estudios
Tang-Shen-Jiao-Nang (TSJN).	1
Jiang-Tang-Ke-Li (JTKL)	2
Bak Foong Pills (BFP)	1
Tianma Gouteng Decoction (TGD)	1
Ju-ling-tang (JLT)	1
Qindan Capsule (QC)	1
Qin-Dan-Jiang-Ya-Tang (QDJYT)	1
Chinese herbs (TGD)	1
Qiliqiangxin (QLQX)	1

#### 2.1.4 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer no tiene cura, y tampoco existen fármacos que prevengan su aparición (Pahnke J et al, 2009). Es la causa más común de demencia en ancianos (Clark RF, Goate AM, 1993) y, como ya se ha comentado, es una de las 10 principales causas de muerte en los países desarrollados. Además se estima que su prevalencia puede cuadruplicarse para el año 2050, debido al envejecimiento paulatino de la población (Hebert LE et al, 2001). La medicina alopática sólo es capaz de retrasar su evolución en algunos casos, y de paliar algunos de sus síntomas, como la depresión o los síntomas psicóticos. De hecho la FDA y la EMA, solamente tienen autorizados cinco medicamentos para el tratamiento del Alzheimer; cuatro de ellos son inhibidores de la acetilcolinesterasa, y el quinto es un antagonista NMDA (Raina P et al, 2008).

Con la estrategia de búsqueda seleccionada (Tabla 50, Anexo 4) localizamos 185 artículos sobre tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con MHC: 78 en modelos animales de enfermedad y, de ellos, 43 estaban publicados en inglés, 1 en japonés y 34 en chino. Solamente 2 artículos se publicaron antes del año 2000 (Tabla 27). De los 76 publicados desde entonces 42 artículos (55,26 %) estaban escritos en inglés.

**Tabla 27:** MHC y enfermedad de Alzheimer

Idioma	1950-1999		2000-2012		1950-2012	
	Total	%	Total	%	Total	%
Inglés	1	50	42	55.26	43	55.13
Chino	1	50	33	43.42	34	43.59
Otros	0	0	1	1.32	1	1.28
Total	2	100	76	100	78	100

De los 78 artículos hallados, se seleccionan 42



Los seleccionados como verdadera MHC eran 11, pero todos ellos estudiaban distintos tipos de MHC (Tabla 28). Por lo tanto, según el criterio de la Tabla 8, no existen suficientes indicios de eficacia de MHC en modelos animales de hipertensión.

**Tabla 28:** Tipos de MHC usada en modelos animales de enfermedad aplicados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

MHC	Número de estudios
Tong Luo Jiu Nao (TLJN)	1
Gami-Chunghyuldan (GCD)	1
Huannao Yicong Decoction (HYD)	1
Shengmai-san (SMS)	1
SuHeXiang Wan (SHXW)	1
Yinsiwei compound (YSW)	1
Fuzhisan (FZS)	1
Naoling decoction	1
Curr Alzheimer Res	1
Liuwei Dihuang decoction (LW)	1
Naohuandan (NHD)	1

#### 2.1.5 Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es conocida en China como el síndrome Xiaokezheng (Li YJ, Xu HX, 2006). Causa aproximadamente un 5 % de las muertes mundiales cada año, y se espera que su incidencia aumente un 50 % en los próximos 10 años según datos de la OMS (OMS, 2012b). Sin embargo no tiene cura, y únicamente contamos con medicamentos que ayudan a controlar los niveles de glucemia en sangre.

En nuestra búsqueda (Tabla 51, Anexo 4) obtuvimos 636 artículos de los que 334 eran estudios en animales (199 en Ingles, 125 en chino, 10 en otros). El análisis por año de publicación rindió 272 artículos en 2000-2010 y 62 antes del 2000.

**Tabla 29:** MHC y diabetes mellitus

Idioma	1950-1999		2000-2012		1950-2012	
	Total	%	Total	%	Total	%
Inglés	30	48.39	169	62.13	199	59.58
Chino	24	38.71	101	37.13	125	37.43
Otros	8	12.9	2	0.74	10	2.99
Total	62	100	272	100	334	100

Son seleccionados 169 artículos

Seleccionamos 169 (publicados de 2000 a día de hoy en inglés). Se incluyeron aquellos artículos que tratan patologías derivadas de la propia diabetes como la cardiopatía, a nefropatía o la retinopatía diabética. Tras eliminar aquéllos que no eran verdadera MHC, nos quedamos con 51 artículos. En esta selección hemos incluido (de manera excepcional) algunas presentaciones que aún siendo medicina Kampo, presentan una composición exactamente igual a alguna MHC (Tabla 30).

**Tabla 30:** MHC más estudiadas en modelos animales de diabetes mellitus.

MHC	Número de estudios
Hachimijiogan (Ba-wei-wan)	6
Kangen-karyu	6
Goshajinkigan (niu-che-sen-qi-wan)	3
Danggui buxue tang (DBT)	2
Die-huang-wan	2
Huang-lian-jie-du-decoction	2
Keishi-bukuryo-gan (Gui-zhi-fu-ling-wan)	2

Solamente las dos primeras preparaciones utilizaban en 3 artículos el mismo modelo de enfermedad y en todos los casos el tratamiento era beneficioso para reducir la hiperglucemia y/o efectos derivados de la misma, como por ejemplo la nefropatía. Por lo tanto, en el caso de la diabetes mellitus, según lo especificado en la Tabla 8, existen indicios de eficacia de la MHC en modelo animal. Conviene señalar, de cara a la Discusión, que ninguna de las dos preparaciones se utiliza de forma tradicional para el tratamiento de la diabetes mellitus. Hachimijiogan se viene usando para el tratamiento de la hiperlipidemia y de algunos de los efectos de la hiperprolactinemia. Por su parte, el uso clínico de Kangen-karyu es el tratamiento de patología cardiovascular como la angina de pecho y el ictus.

#### 2.1.6 Enfermedades fibróticas

Se seleccionaron artículos hasta el año 2012 (333177) que, al combinarlos con la estrategia de búsqueda de MHC rindieron 1006 artículos (Tabla 52, Anexo 4). Desde esta primera selección de artículos, buscamos los estudios en modelos animales: eran 446 artículos, de ellos 213 en inglés (Tabla 31a). Tras la revisión manual, encontramos 20 artículos que trataban con verdadera MHC. Aunque es una cantidad razonable para pensar en una posible eficacia, la realidad es diferente: bajo



el término enfermedades fibróticas hemos estudiado diferentes entidades como la fibrosis pulmonar, la cirrosis hepática, la nefrosclerosis, la fibrosis renal de la insuficiencia renal crónica y la arteriosclerosis. Estas entidades, aunque tienen en común la lesión fibrótica no tienen por qué compartir idéntica patogénesis, de manera que si una MHC es beneficiosa para tratar una de ellas no significa que también sea beneficiosa frente a las demás.

**Tabla 31:** Enfermedades Fibróticas

<b>a) Publicaciones por idioma y años</b>						
<b>Idioma</b>	<b>1950-1999</b>		<b>2000-2012</b>		<b>1950-2012</b>	
	<b>Total</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
Inglés	37	42.53	176	49.03	213	47.76
Chino	46	52.87	181	50.42	227	50.9
Otros	4	4.6	2	0.56	6	1.35
Total	87	100	359	100	446	100

<b>b) MHC empleadas</b>	
<b>Enfermedades fibróticas</b>	<b>MHC</b>
Riñón (4 artículos)	Wen-pi-tang-Hab-Wu-ling-san (2)
	WH30+
	Ju-ling-tang
Aterosclerosis (4 artículos)	Danggui-Buxue-Tang (2)
	Hwaotang
	Tongxinluo
Higado (9 artículos)	Yi Guan Jian Decoction
	Qinggan Huoxuefang
	Danggui-Buxue-Tang
	Ginkgo biloba, Panax ginseng y Schizandra chinensis <sup>71</sup>
	Chinese composite prescription I and II
	Huoxuefang
	Han-Dan-Gan-Le (2)
	Sho-saiko-to (TJ-9), Saiko-keishi-to (TJ-10)
	Qianggan-Rongxian
Pulmón (2 artículos)	Huoxue huayu
	DSQRL

Éste sería el caso del tratamiento de la aterosclerosis y la fibrosis hepática con Danggui-Buxue-Tang (Tabla 31b), que es la única MHC que suma el mínimo exigido en la Tabla 8 de 3 artículos con resultados positivos (2 en aterosclerosis y uno en fibrosis hepática).

<sup>71</sup> En este caso no se trata de una medicina tradicional sino que se parte de varias plantas que han demostrado eficacia por separado en diversos estudios.

Si hubiésemos encontrado que alguna MHC era beneficiosa en la mayoría de los tipos de enfermedad fibrótica, entonces podríamos considerar que sí había indicios de su eficacia (de hecho, esta posibilidad fue la que nos llevó a agrupar las diferentes enfermedades de este apartado bajo la denominación común de enfermedades fibróticas). En definitiva, no existen suficientes indicios de eficacia de MHC en modelos animales de enfermedades fibróticas.

### 2.1.7 Cáncer

Los trabajos sobre esta enfermedad se han analizado de forma más extensa en el apartado 2.3, por lo que incluimos los resultados correspondientes al análisis de indicios de eficacia en la sección 2.3.1.

## 2.2 Aspectos metodológicos.

Con el fin de evaluar la calidad de las investigaciones sobre MHC en modelos animales de enfermedad desde el punto de vista metodológico, se elaboró la tabla 32, que incluye con los aspectos más importantes a considerar siguiendo las recomendaciones del Manual "GP-TCM Handbook on Good Practice in the Reporting of CHM Experimental Work", de la IUPAC (Mosihuzzaman M, Choudhary MI, 2008) y otras revisiones sobre este tema. Se evaluó una muestra de publicaciones de MHC en estudios animales (77 artículos publicados entre 2000 y 2012 en cuatro patologías: cáncer (293), diabetes mellitus tipo 2 (51), enfermedad de Alzheimer (11), y enfermedades fibróticas (20). Nuestros resultados indicaron que en 48 de estos artículos, la MHC a evaluar no era un producto estandarizado. También fue habitual encontrar problemas en el diseño experimental. De manera particular, los procesos de aleatorización y cegamiento y la utilización de controles con placebo u otra medicina convencional de referencia. Los problemas mencionados disminuyen el valor científico y el impacto de estos estudios (Yang W, 2011).

**Tabla 32:** Análisis de los aspectos metodológicos de una muestra de 77 artículos sobre estudios de MHC en modelos animales de enfermedad

Calidad diseño experimental	TOTAL	
	n=77	%
Administration sonda / iv	42	66.67
Se compara con una medicina convencional	12	19.05
Se aplica aleatorización	41	65.08
Se aplica ciego	1	1.59
Se describe procedimiento de eutanasia	17	26.98
Descripción de aprobación ética	30	47.62
<b>Origen botánico*</b>	<b>n=48</b>	<b>%</b>
Se describe manera de autenticación	16	33.33
Se guarda muestra	2	4.17
Descripción de parámetros físicos**	1	2.08
Análisis por cromatografía/espectroscopía	7	14.58
Análisis de contaminación microbiológica	0	0.00
Análisis pesticidas	1	2.08
Análisis metales pesados	1	2.08
<b>Proceso</b>	<b>n=77</b>	<b>%</b>
Se describen los procesos de limpieza	2	2.60
Se describe método de corte; fresco o seco***	1	1.30
Se describe método Tostar/asar	1	1.30
<b>Extracción</b>	<b>n=77</b>	<b>%</b>
Se describe el procedimiento	35	45.45
Caracterización	10	12.99

\* 29 de 77 artículos analizados son productos comerciales.

\*\* Las test físicos incluyen evaluación organoléptica (sabor, apariencia, color, olor, etc.), viscosidad, humedad, pH, tiempo de desintegración, friabilidad, dureza, flotabilidad, sedimentación, y valoración de cenizas).

\*\*\* Salvo que sea necesario que las plantas sean troceadas en forma fresco o seca, las plantas tradicionales chinas deben ser hidratadas antes de ser cortadas.

Comprobamos de nuevo en los artículos seleccionados que, como norma general, no se describe el origen botánico, el análisis de contaminantes, ni los procedimientos de procesado de las plantas y extracción de sus principios activos. Tampoco se caracteriza el contenido del producto final en términos de algunos principios activos relevantes. Todos estos problemas afectan de forma muy importante a la calidad y reproducibilidad de estos estudios. Respecto al diseño experimental vemos que el tipo, número edad y peso de los animales empleados sí suele estar bien descrito, pero rara vez se emplea el cegamiento o se describe el proceso de eutanasia.

Citamos a continuación otros problemas no incluidos en la Tabla 32, pero que también son muy frecuentes. Estos problemas los detectamos inicialmente en el análisis exhaustivo de los artículos publicados sobre cáncer (ver apartado 2.3).



Pueden resumirse como sigue: Solamente el 20% compara la MHC con un agente terapéutico convencional y solo en el 50% de los estudios se usó más de 5 animales por grupo. El análisis estadístico y/o la inclusión de controles relevantes no eran adecuados en más del 50% de los trabajos. Finalmente, solo el 14 % citaban la aprobación de algún comité ético y en raros artículos se analiza la toxicidad asociada al tratamiento.

Para ilustrar con ejemplos concretos lo que viene siendo la tónica habitual de estos trabajos, presentamos dos ejemplos del área de fibrosis renal.

#### A) Life Sciences 2004:

**Antifibrotic effect of the Chinese herbs, *Astragalus mongholicus* and *Angelica sinensis*, in a rat model of chronic puromycin aminonucleoside nephrosis**

Haiyan Wang\*, Jingzi Li, Ling Yu, Yani Zhao, Wei Ding

Division of Nephrology, The 1st Hospital and Institute of Nephrology, Peking University, Beijing 100034 People's Republic of China

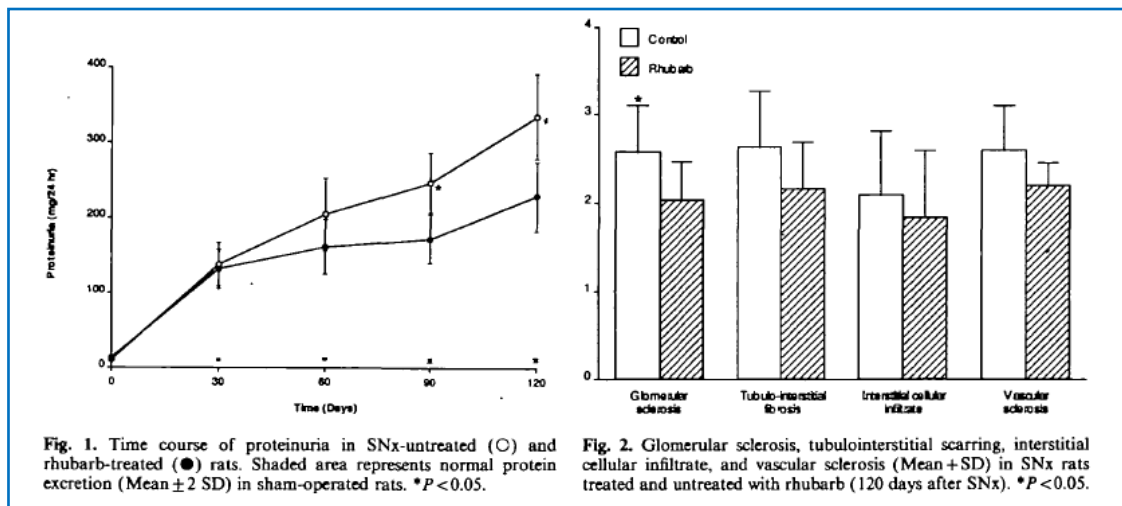
**Herbal combination** Equal amounts of *Astragalus mongholicus* (Intermogol, China) and *Angelica sinensis* (Hebei, China) were immersed in water for 60 min and boiled 3 times, 40 min each time. All decoctions were collected and distilled until there was 0.7 g of each primary herb in 1 ml of decoction.

Sería preciso tener una huella genómica de cada planta, para asegurar la reproducibilidad del estudio en el futuro. Tampoco hay referencias sobre caracterización de algún(os) componente(s) de la decocción, que es la única forma de tener una mínima garantía de que la composición de la MHC es consistente de una preparación a la siguiente y permitir de esta manera que cualquier otro grupo de investigación pueda reproducir el tratamiento.

**B) Nephrology Dialysis Transplantation 1996:****The effect of rhubarb extract on experimental renal fibrosis****G. Zhang and A. M. El Nahas****Sheffield Kidney Institute, Sheffield, UK**

Subtotal nephrectomy (SNx) was undertaken in 18 rats as a one-step procedure; left 2/3 nephrectomy through the ligation and ablation of the kidney upper and lower poles as well as a right uninephrectomy. Sham-operated rats (n= 10) were used as controls. Thirty days after SNx, nine SNx and five sham rats were started on the aqueous extract of dry roots of rhubarb (*R. palmatum*) in drinking water. Dry rhubarb roots grown in China were powdered and extracted with boiling water for 1 h. The ratio of rhubarb to water during the extraction procedure is 1:20 (weight:volume). The filtered extract is subsequently collected and stored at 4=C for 1 week's consumption. Drinking water was supplemented with the rhubarb extract at a concentration of 0.5% in order to achieve a daily consumption of 150mg/rat. This dose is comparable to that used by others in experimental models of chronic renal failure [5-7,13]. The extraction method used is also comparable to that of others [7,13] with rhubarb containing 20% tannins and 3.5% anthroquinone derivatives, including 1.27% emodin [3]. Rats were followed up for a total of 120 days after SNx.

Preparación del extracto de raíces de ruibarbo. Este trabajo se ajusta aún más que el anterior a lo que viene siendo la tónica de muchas de las publicaciones sobre MHC. En otra palabras: es muy deficiente el control de la preparación de la MHC, mucho más que en el artículo anterior. Aquí se dice "Dry rhubarb roots grown in China". Ni siquiera hay visos de poder averiguar de dónde procedían y si se usan plantas de una sola procedencia o mezcla de varias. Además también es aquí aplicable todo lo indicado en el trabajo anterior sobre necesidad de huella genómica de la planta y caracterización de compuestos de la preparación a base de plantas que permitan la estandarización y reproducibilidad. Con los agravantes siguientes: i) Los extractos se almacenan una semana, sin garantías de que no se pierdan principios activos en ese periodo ii) La administración es mediante el consumo de agua en bebedero, así que es prácticamente imposible saber la dosis ingerida por cada animal.



Como podemos ver, el efecto del tratamiento es mínimo, lo que hace que este trabajo sea prescindible.

### 2.3 Trabajos más significativos en cáncer y el “estado del arte” de la investigación en MHC en modelos animales de enfermedad

#### 2.3.1 Características de la muestra

Como muestra representativa para determinar el “estado del arte” de los estudios en modelos animales elegimos los realizados en cáncer<sup>72</sup>. Tras establecer la estrategia de búsqueda (Tabla 53, Anexo 5), localizamos 939 trabajos publicados sobre modelos animales MHC y cáncer, de los que 404 lo han sido en inglés desde el año 2000 (Tabla 33).

**Tabla 33:** MHC y cáncer

Idioma	1950-1999	2000-2012	TOTAL
Inglés	173	404	577
Chino	120	209	329
Otros	25	8	33
Total	318	621	939

De esos 404 artículos seleccionados solamente 293 son verdadera MHC. De nuevo puede parecer que se trata de una cantidad suficiente razonable para pensar

<sup>72</sup> El área del cáncer fue una de las 10 más activas en MHC y figuran 3 tipos de cáncer entre las 10 principales causas de muerte en 2008.



en una posible eficacia, pero de la misma forma que en las enfermedades fibróticas, la realidad es diferente: cada tipo de cáncer es una enfermedad distinta y eran muchas y distintas las MHC testadas. No encontramos las misma MHC probada en el mismo modelo de cáncer en tres publicaciones diferentes. En definitiva, no existen suficientes indicios de eficacia de MHC en modelos animales de enfermedades fibróticas.

Por otra parte, la Tabla 34 muestra el análisis detallado de las revistas más utilizadas para la publicación de estos artículos. Cabe señalar que i) 167 artículos (correspondientes a 4 de las 5 revistas más citadas) no tienen FI porque se han publicado en revistas chinas, y tanto el SJR como el Índice H indican que son revistas de bajo perfil. ii) el FI oscila entre 5.702 a 1.657 y solamente 2 de estas 16 revistas tienen un FI mayor que 4 iii) Únicamente 18 referencias fueron publicadas en revistas con FI mayor que 4).

**Tabla 34:** Revistas en las que más se publican artículos sobre MHC en modelos animales de cáncer (2000-2012)

Revista	Artículos	% <sup>73</sup>	FI (2011)	SJR	ÍNDICE H	País
Zhongguo Zhong Yao Za Zhi <sup>74</sup>	55	5.86	-----	0.03	13	China
Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao <sup>75</sup>	44	4.69	-----	0.04	8	China
Zhong Yao Cai <sup>76</sup>	36	3.83	-----	0.03	9	China
Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi <sup>77</sup>	32	3.41	-----	0.03	13	China
World J Gastroenterol	26	2.77	2,08	0.19	1,56	Holanda
J Ethnopharmacol	21	2.24	3.014	0.11	85	Holanda
J Nat Prod	21	2.24	3.128	0.17	73	EEUU
Am J Chin Med	16	1.70	1.979	0.08	29	Singapur
Biol Pharm Bull	15	1.60	1.657	0.13	59	Japón
Phytother Res	13	1.38	2.086	0,12	54	EEUU
Cancer Lett	11	1.17	4.238	0.49	91	Irlanda
Life Sci	11	2.55	2.55	0.19	103	Holanda
Oncol Rep	8	0.85	1.835	0.2	46	Grecia
Carcinogenesis	7	0.75	5.702	0.69	157	Reino Unido
Otros	623	66.35				
Total	939	100				

<sup>73</sup> Calculado sobre el total de artículos

<sup>74</sup> China Journal of Chinese Materia Medica

<sup>75</sup> Journal of Chinese Integrative Medicine

<sup>76</sup> Journal of Chinese Medicinal Materials

<sup>77</sup> Chinese journal of integrated traditional and Western medicine

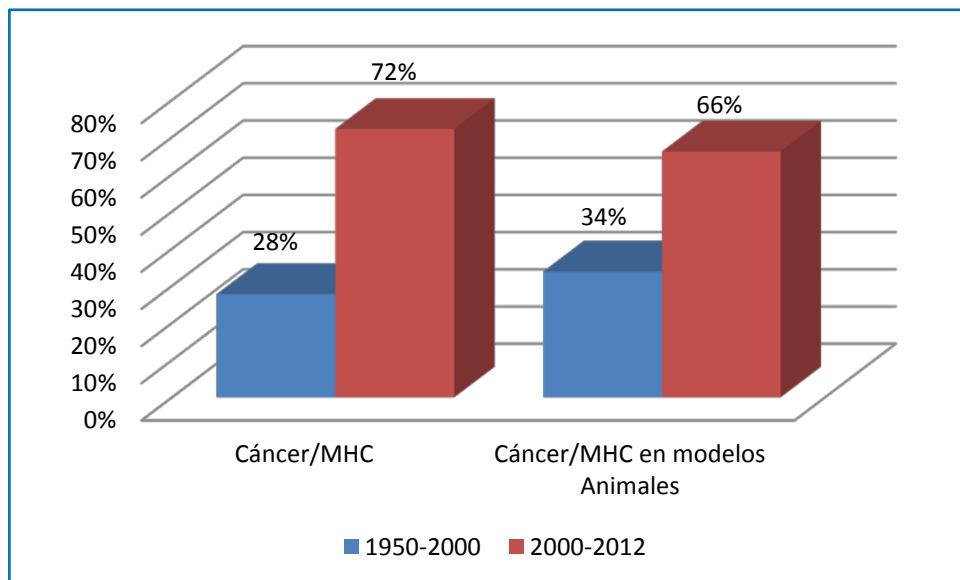
Al comparar estos resultados con los obtenidos con el control de agentes antineoplásicos (Tabla 54, Anexo 5), se observa que la mayoría de la investigación sobre tratamientos contra el cáncer está publicada en inglés (96%), que el MeSH “antineoplastic agents” no incluye prácticamente terapias de MHC (0.38%) y que la investigación en animales representa un 20% del total, una proporción parecida a la encontrada en MHC. A continuación analizamos detalladamente las revistas en las que se publican más trabajos sobre agentes antineoplásicos en los últimos 10 años (Tabla 35).

**Tabla 35.** Revistas con mayor número de trabajos con agentes antineoplásicos en modelos animales (2000-2012)

Revista	Artículos	%	FI (2011)	SJR	ÍNDICE H	País
Cancer Res	961	3.32	7.856	0.69	127	Reino Unido
Clin Cancer Res	823	2.84	7.742	1.07	174	EEUU
J Med Chem	497	1.72	5.248	0.45	149	EEUU
Mol Cancer Therap	437	1.51	5.226	0.74	84	EEUU
Anticancer Res	417	1.44	1.725	0.18	75	Grecia
Int J Cancer	391	1.35	5.444	0.62	137	EEUU
Cancer Chem & Pharmacol	362	1.25	2.833	0.25	64	Alemania
Cancer Let	335	1.16	4.238	0.49	91	Irlanda
Bioorganic & Med Chem	257	0.89	2.921	0.19	76	Holanda
Bioorganic & Med Chem Let	257	0.89	2.554	0.2	79	Holanda
J of Biological Chem	256	0.88	4.773	0.79	350	EEUU
Carcinogenesis	235	0.81	5.702	0.69	157	Reino Unido
Anticancer Drugs	214	0.74	2,407	0.24	61	EEUU
OTROS	23516	81.21				
TOTAL	28958	100.00				

Las 13 revistas donde más frecuentemente se publican estos trabajos (que reúnen alrededor del 19% del total de artículos) tienen FI que oscilan desde 7.856 a 1.725. Ocho de las revistas tienen un FI mayor a 4. A primera vista, este resultado es mucho mejor que el FI de las revistas más utilizadas para publicar trabajos de MHC en modelos animales de cáncer (sobre todo teniendo en cuenta que más del 30% del total de los trabajos de MHC en cáncer estudiados se encuentra publicado

en revistas sin FI<sup>78</sup>). Sin embargo, el mundo de la MHC trata de plantas y extractos a base de plantas, más que de un único principio activo, como es el caso de los agentes antineoplásicos. Asumiendo que el área de fitoterapia y cáncer en animales debe ser similar al área de fitoterapia en animales, encontramos que en esta última área más del 70% de las referencias se encuentran en revistas cuyo FI es inferior a 3 (Tabla 13). Es decir: realmente no parecen existir diferencias importantes del FI de las publicaciones en modelos animales entre las áreas de fitoterapia y MHC. Resultados similares se obtuvieron al analizar el FI de las revistas donde más frecuentemente se publican los estudios en animales sobre tratamiento de enfermedades fibróticas con MHC (datos no mostrados). Ello sugiere que los datos obtenidos en los estudios de cáncer podrían ser representativos de cualquier otra área de modelo animal de enfermedad tratada con MHC.



**Figura 12:** Publicaciones sobre MHC en cáncer

Por último realizamos una comparación entre lo publicado sobre estudios de MHC en cáncer en general frente a estudios de MHC en modelos animales de cáncer (Fig. 12). Los estudios en modelos animales representan un 30 % del total de los trabajos de MHC y cáncer. En ambos casos el 60% está escrito en inglés, y aproximadamente el 70% ha sido publicado desde el año 2000. Estos datos muestran parecidas tendencias a las observadas en el capítulo de Análisis Bibliométrico para la MHC en general y para los estudios de MHC en animales en particular.

<sup>78</sup> Porcentaje calculado a partir de los datos de la Fig. 4b inferior derecha

### 2.3.2 Análisis individualizado

En el proceso de selección de los mejores artículos publicados sobre MHC y modelo animal de cáncer (Fig. 13), partiendo de los 7505 estudios de MHC en modelo animal, elegimos primero las 404 referencias publicadas en inglés desde el año 2000.

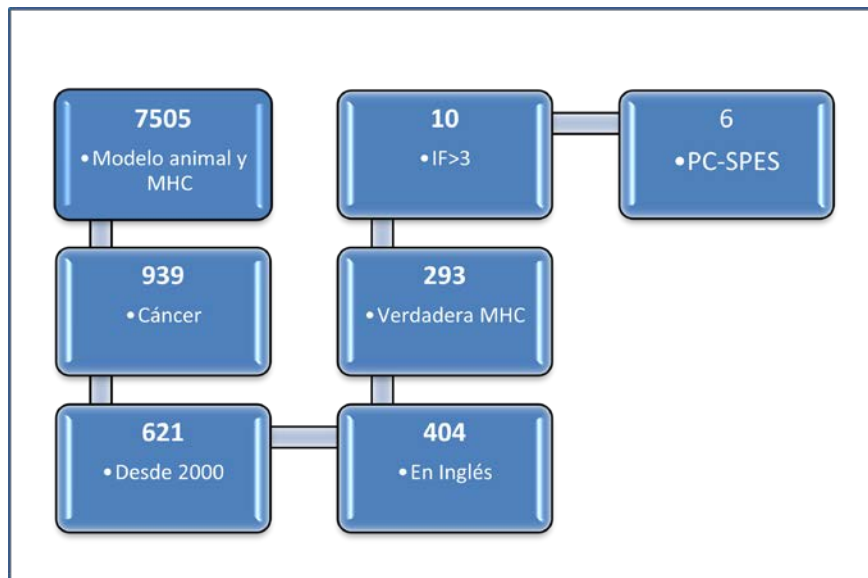


Figura 13: Selección de los artículos a evaluar

Después seleccionamos las que, siendo verdadera MHC, tenían  $FI > 3$ . Eran 10 artículos sobre: Leucemia aguda promielocítica (Wang L et al, 2008), cáncer de lengua (Jiang C et al, 2007), tumores de Erlich (Haranaka K et al, 1985), cáncer de hígado (Tatsuta M et al, 1994), cáncer de pulmón (Zhang Z et al, 2004), cáncer de colon (Huerta S et al, 2002) y cáncer de próstata (Vandyke K et al, 2007), (Pandha HS et al, 2002) (Bonham M et al, 2002), (Wadsworth T et al, 2003). Excluimos cuatro de ellos (el de colon y tres de cáncer de próstata) porque estudiaban PC-SPES, una mezcla de plantas que fue retirada del mercado por problemas de toxicidad y que no era realmente MHC (ver Discusión). Trabajamos con los 6 artículos restantes, detallados en la Tabla 36.

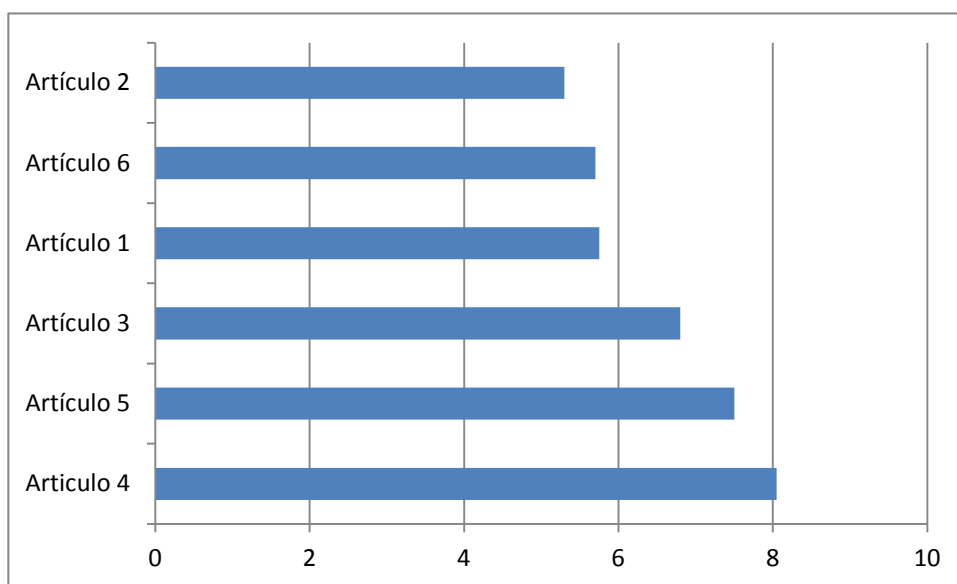


**Tabla 36:** Artículos de cáncer seleccionados para determinar el “estado del arte” de los estudios de MHC en modelos animales de enfermedad.

Número de artículo	Artículos seleccionados para ser analizados por tres revisores
1	Jiang C, Ye D, Qiu W, Zhang X, Zhang Z, He D. Response of lymphocyte subsets and cytokines to Shenyang prescription in Sprague-Dawley rats with tongue squamous cell carcinomas induced by 4NQO. <i>BMC Cancer</i> . 2007; 7: 40. doi:10.1186/1471-2407-7-40.
2	Tatsuta M, Iishi H, Baba M, Nakaizumi A, Uehara H. Inhibition by shi-quan-da-bu-tang (TJ-48) of experimental hepatocarcinogenesis induced by N-nitrosomorpholine in Sprague-Dawley rats. <i>Eur J Cancer</i> . 1994; 30A: 74-78.
3	Zhang Z, Wang Y, Yao R, Li J, Yan Y, La Regina M, Lemon WL, Grubbs CJ, Lubet RA, You M. Cancer chemopreventive activity of a mixture of Chinese herbs (antitumor B) in mouse lung tumor models. <i>Oncogene</i> . 2004; 23: 3841-3850.
4	Wang L, Zhou GB, Liu P, Song JH, Liang Y, Yan XJ, Xu F, Wang BS, Mao JH, Shen ZX, Chen SJ, Chen Z. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2008; 105: 4826-4831.
5	Vandyke K, White MY, Nguyen-Khuong T, Ow K, Luk SC, Kingsley EA, Rowe A, Pang SF, Walsh BJ, Russell PJ. Plant-derived MINA-05 inhibits human prostate cancer proliferation in vitro and lymph node spread in vivo. <i>Neoplasia</i> . 2007; 9: 322-331.
6	Haranaka K, Satomi N, Sakurai A, Haranaka R, Okada N, Kosoto H, Kobayashi M. Antitumor activities and tumor necrosis factor producibility of traditional Chinese medicines and crude drugs. <i>J Tradit Chin Med</i> . 1985; 5: 271-278.



Estos artículos se analizaron de forma independiente por tres revisores utilizando el baremo mostrado en la sección de Metodología. Los revisores consideraron que los artículos que presentaban mayor calidad metodológica eran el número 4 (Puntuación final 8,05) y el número 5 (Puntuación final 7,5). Por otro lado, el número 2 fue el de menor calidad metodológica (Puntuación final 5,3) (Fig. 14).



**Figura 14:** Artículos de cáncer seleccionados para determinar el “estado del arte” de los estudios de MHC en modelos animales de enfermedad: puntuación final por artículo y revisor

En la mayoría de los artículos la hipótesis principal estaba bien planteada y era adecuado el procesado de la MHC objeto de la investigación y el diseño experimental. El análisis estadístico era correcto y las conclusiones eran acordes con los resultados presentados. Sin embargo la mayoría de los artículos presentaron baja puntuación en metodología por problemas relacionados con la procedencia e identificación de las plantas, procesado de las mismas y caracterización del producto final utilizado. En definitiva, incluso los trabajos con mayor FI suelen adolecer de los problemas referentes al procedimiento global de preparación de la MHC utilizada en el estudio.

Merece la pena destacar el trabajo publicado en Proc Natl Acad Sci U S A porque se demuestra en cultivo celular y en modelo animal, desde la óptica de la medicina occidental, la validez del trabajo coordinado de Emperador, Ministro, Soldado y Mensajero. El trabajo versa sobre la fórmula Fu Fang Ping Dai Pian, creada por el Dr. Huang Shi-Lin para el tratamiento de la leucemia aguda promielocítica.



Está integrada por Realgar (mineral de  $As_4S_4$ ) como Emperador, *Radix Salviae Miltiorrhizae* como Ministro, *Indigo Naturalis* como Soldado y *Radix Pseudostellarriae* como ayudante no esencial en ésta fórmula, pero que ha demostrado clínicamente eficacia en el tratamiento de leucemia aguda promielocítica.

El trabajo tiene el acierto de no utilizar los productos naturales directamente, sino sus principales componentes aislados, a saber:  $As_4S_4$ , tanshinona IIA e indirubina, respectivamente encontrados en Realgar, *Radix Salviae Miltiorrhizae* e *Indigo Naturalis*. Los autores encuentran que  $As_4S_4$ , ataca directamente a la oncoproteína PML-(RAR) $\alpha$  y promueve la diferenciación celular de los promielocitos, comportándose como un Emperador. Tanshinone IIA e indirubina potencian la degradación producida por  $As_4S_4$  mediante la ubiquitinación y posterior degradación proteosómica de PML-(RAR) $\alpha$ , comportándose como Ministro y Soldado. Ambos compuestos también se comportan como Mensajeros, pues trabajan para aumentar la expresión de Aquagliceroporina 9, que colabora en el transporte del  $As_4S_4$  en células APL, con lo que aumenta su eficacia.

## 8. Anexos

### Anexo 1: Revisiones Cochrane no incluidas en el estudio

**Tabla 37:** Revisiones excluidas por centrarse en estudios de toxicidad o no poder encontrar ningún trabajo que reuniera los criterios de inclusión

Fatiga crónica (Adams D et al, 2009)	Adams D, Wu T, Yang X, Tai S, Vohra S. Traditional Chinese medicinal herbs for the treatment of idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD006348
Demencia vascular (Wu et al, 2007 ) (Jirong Y, 2004)	Jirong Y, Yang X, Wu T, Defen S, Dong B. Zhiling decoction for vascular dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD004670. DOI: 10.1002/14651858.CD004670.pub2
	Wu TX, Li QP, Yuan ZY. Yizhi capsule for vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD005382.
Preeclampsia (Zhang et al, 2006)	Zhang J, Wu TX, Liu GJ. Chinese herbal medicine for the treatment of pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD005126.
Sarampión (Zheng et al, 2009)	Zheng Y, Gu R, Wu T. Chinese medicinal herbs for measles. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD005531
Cáncer esofágico (Wei et al, 2009)	Wei X, Chen Z, Yang X, Wu T. Chinese herbal medicines for esophageal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD004520. Review



## Anexo 2. Características de las revisiones Cochrane utilizadas

### 1. Trastornos ginecológicos

5 revisiones eran sobre trastornos ginecológicos (síndrome premenstrual, dismenorrea primaria, embarazo ectópico, endometriosis y síndrome del ovario poliquístico).

- Síndrome premenstrual (Jing Z et al, 2009)
- Endometriosis (Flower A et al, 2009)
- Dismenorrea primaria (Zhu X et al, 2008)
- Embarazo ectópico (Dengfeng W et al, 2007)
- Síndrome de ovario poliquístico (SOP) (Zhang J et al, 2010)

**Tabla 38:** Revisiones seleccionadas para análisis

GINECOLÓGICAS	ESTUDIOS	PACIENTES	MHC	AÑO
Síndrome premenstrual	2	549	> 1	2009
Endometriosis	2	158	> 1	2009
Dismenorrea primaria	39	3475	> 1	2008
Embarazo ectópico	2	157	> 1	2007
Síndrome ovario poliquístico (SOP)	4	334	> 1	2010

### 2. Trastornos cardiacos

Son 4 revisiones que estudian angina de pecho, miocarditis vírica, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca.

- Angina de Pecho (Duan X et al, 2008), (Wu T et al, 2006), (Zhuo Q et al, 2010)
- Miocarditis vírica (Liu JP et al, 2008)
- Infarto agudo de miocardio (Wu T et al, 2008)
- Insuficiencia cardiaca (Zheng H et al, 2011)

**Tabla 39:** Revisiones seleccionadas para análisis

CARDIACAS	ESTUDIOS	PACIENTES	MHC	AÑO
Angina de pecho	15	1776	Suxiao jiuxin wan	2008
	18	1413	Tongxinluo	2006
	3	216	> 1	2010
Miocarditis vírica	40	3448	> 1	2008
Infarto agudo de miocardio	6	2368	Dan Shen	2008
Insuficiencia cardiaca	6	440	Shengmai	2011

### 3. Trastornos respiratorios

6 revisiones trataban de alteraciones respiratorias: Dolor de garganta, gripe, resfriado común, bronquitis aguda, SARS y SRAG.

- SARS (Liu X et al, 2006)
- Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) (Zhang MM et al, 2004)
- Gripe (Chen XY et al, 2007)
- Resfriado común en China (Wu T et al, 2007)
- Dolor de garganta (Shi Y et al, 2007)
- Bronquitis aguda (Wei J et al, 2008)

**Tabla 40:** Revisiones seleccionadas para análisis

RESPIRATORIAS	ESTUDIOS	PACIENTES	MHC	AÑO
SARS/SRAG	ND	654	> 1	2006
	13	654	> 1	2004
Bronquitis aguda	1	300	> 1	2008
Gripe	2	1012	> 1	2007
Resfriado común	14	2440	> 1	2007
Dolor de garganta	7	1253	> 1	2007

### 4. Infarto cerebral

5 revisiones eran EC sobre infartos cerebrales.

- Infarto cerebral, tratamiento: (Cao W et al, 2008), (Wu B et al 2007), (Yuan Y et al 2008), (Zhuo Q et al, 2008)
- Infarto cerebral, prevención: (Yang X et al, 2010)

**Tabla 41:** Revisiones seleccionadas para análisis

INFARTO CEREBRAL	ESTUDIOS	PACIENTES	MHC	AÑO
Infarto cerebral (tratamiento)	2	232	Tongxinluo	2008
	9	723	Dengzhanhua	2008
	6	494	Dan shen	2007
	2	161	Chuanxiong	2008
Infarto cerebral (prevención)	3	5042	Varias	2010

### 5. Alivio secundario a quimioterapia del cáncer

2 revisiones trataban sobre la eficacia de la MHC para paliar los efectos secundarios de la quimioterapia del cáncer colorrectal o de mama.

- Efectos secundarios en pacientes con cáncer colorrectal tratados con quimioterapia (Taixiang W et al, 2008)
- Aliviar los efectos secundarios a corto plazo inducidos por la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama (Zhang M et al, 2007)

**Tabla 42:** Revisiones seleccionadas para análisis

CÁNCER	ESTUDIOS	PACIENTES	MHC	AÑO
Mama	7	542	> 1	2007
Colo-rectal	4	ND	Huangqi	2008

### 6. Trastornos endocrinos

3 revisiones eran sobre tratamientos de alteraciones endocrinas: Diabetes Mellitus tipo 2, hipertiroidismo e intolerancia a la glucosa.

- Hipertiroidismo (Zen XX et al, 2007)
- Intolerancia a la glucosa (Grant SJ et al, 2009)
- Diabetes mellitus tipo 2 (Liu JP et al, 2004)

**Tabla 43:** Revisiones seleccionadas para análisis

ENDOCRINOS	ESTUDIOS	PACIENTES	MHC	AÑO
Diabetes Mellitus Tipo 2.	66	8302	> 1	2004
Hipertiroidismo	13	1770	> 1	2007
Intolerancia a glucosa	16	1391	> 1	2009

## 7. Trastornos neurológicos

2 revisiones versaban sobre tratamiento de la epilepsia y esquizofrenia, respectivamente

- Epilepsia (Li Q et al, 2009)
- Esquizofrenia (Rathbone J et al, 2007)

**Tabla 44:** Revisiones seleccionadas para análisis

NEUROLÓGICOS	ESTUDIOS	PACIENTES	MHC	AÑO
Epilepsia	5	1125	VARIAS	2009
Esquizofrenia	7	90	MHC/MHC FÁRMACO	2007

## 8. Trastornos diversos

7 revisiones en ésta categoría:

- Hemorroides sangrantes (Gan T et al, 2010)
- Eccema atópico (Zhang W et al, 2005)
- Dolor crónico del cuello con signos o síntomas radiculares (Trinh K et al, 2010)
- Pancreatitis aguda (Qiong W et al, 2005)
- Hepatitis B (Liu JP et al, 2001a y b)
- Síndrome nefrótico (Yuan W et al, 2008)

**Tabla 45:** Revisiones seleccionadas para análisis

TRASTORNOS DIVERSOS	ESTUDIOS	PACIENTES	MHC	AÑO
Hemorroides sangrantes	9	1822	> 1	2010
Dolor crónico del cuello	2	680	Quishe	2010
	1	60	MHC oral	
	1	360	MHC tópica	
Pancreatitis aguda	11	658	> 1	2005
Hepatitis B	3	307	Jianpi Wenshen	2001
Hepatitis B	9	936	> 1	2001
Síndrome nefrótico	3	128	> 1	2008
Eccema atópico	4	159	Zemaphyte	2005



### Anexo 3: Criterios de inclusión en las revisiones: controles

**Tabla 46:** Tipos de controles usados como criterio de inclusión en las revisiones Cochrane sobre eficacia del tratamiento con MHC.

Medicina a ensayar	Control	Placebo	Fármaco	Tratamiento Habitual	Tratamiento Biomédico
MHC	Tratamiento Habitual	SI	NO	SI	NO
	Placebo				
	MHC				
MHC	Tratamiento Habitual	SI	NO	SI	NO
	Placebo				
	Ninguna Actuación				
MHC	Tratamiento Biomédico	SI	NO	NO	SI
	Placebo				
	MHC				
MHC	MHC + Fármaco	NO	SI	NO	NO
MHC	Fármaco	SI	SI	NO	NO
	Placebo				
MHC	Placebo	SI	SI	NO	NO
	Ninguna Actuación				
	Fármaco				
MHC	Fármaco	NO	SI	NO	NO
MHC	Placebo	SI	NO	NO	NO
	Control Abierto				
MHC	Placebo	SI	NO	NO	NO
	Ninguna Actuación				
MHC	Tratamiento Habitual	NO	NO	SI	NO
MHC	MHC + Otras Terapias	NO	NO	NO	NO
MHC + Fármaco	Fármaco	NO	SI	NO	NO
MHC + Tratamiento Biomédico	Tratamiento Biomédico	NO	NO	NO	SI
MHC + Tratamiento Habitual	Tratamiento Habitual	NO	NO	SI	NO

Hay 14 tipos de controles distintos. La mitad de ellos no usan placebo



## Anexo 4: Estrategias de búsqueda en modelos animales de enfermedad y resultados

### 1. Psoriasis

**Tabla 47:** Búsqueda de artículos sobre el tratamiento con MHC de psoriasis en modelos animales

Estrategia	MeSH	Artículos
Psoriasis	Psoriasis[Mesh]	26818
Psoriasis y MHC	Psoriasis[Mesh]AND(("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]))	75
Psoriasis. MHC y animales	("Psoriasis"[Mesh]AND(("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])))AND ("Animals, Laboratory"[Mesh] OR "Disease Models, Animal"[Mesh] OR "Animal Experimentation"[Mesh] OR "Dogs"[Mesh] OR "Cats"[Mesh] OR "Rodentia"[Mesh])	7

### 2. EPOC

**Tabla 48:** Búsqueda de artículos sobre el tratamiento con MHC de EPOC en modelos animales

Estrategia	MeSH	Artículos
EPOC	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[Mesh]	17232
EPOC y MHC	("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh])AND(("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]))	41
EPOC, MHC y animales	((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh])AND(("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])))AND ("Animals, Laboratory"[Mesh] OR "Disease Models, Animal"[Mesh] OR "Animal Experimentation"[Mesh] OR "Dogs"[Mesh] OR "Cats"[Mesh] OR "Rodentia"[Mesh])	7



### 3. Hipertensión

**Tabla 49:** Búsqueda de artículos sobre el tratamiento con MHC de hipertensión en modelos animales

Estrategia	MeSH	Artículos
Hipertensión	Hypertension[Mesh]	193555
Hipertensión y MHC	("Hypertension"[Mesh])AND(("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]))	265
Hipertensión MHC y animales	((("Hypertension"[Mesh])AND(("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])))AND("Animals, Laboratory"[Mesh] OR "Disease Models, Animal"[Mesh] OR "Animal Experimentation"[Mesh] OR "Dogs"[Mesh] OR "Cats"[Mesh] OR "Rodentia"[Mesh]))	92

### 4. Enfermedad de Alzheimer

**Tabla 50:** Búsqueda de artículos sobre el tratamiento con MHC de la enfermedad de Alzheimer en modelos animales

Estrategia	MeSH	Artículos
MeSH elegidas	"Alzheimer Disease"[Mesh]	56566
	"Amyloid beta-Peptides"[Mesh]	14783
	"Amyloid beta-Protein Precursor"[Mesh]	20005
	"tau Proteins"[Mesh]	6868
Alzheimer	("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Amyloid beta-Peptides"[Mesh] OR "Amyloid beta-Protein Precursor"[Mesh] OR "tau Proteins"[Mesh])	68380
Alzheimer y MHC	((("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])) AND("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Amyloid beta-Peptides"[Mesh] OR "Amyloid beta-Protein Precursor"[Mesh] OR "tau Proteins"[Mesh]))	185
Alzheimer, MHC y modelos animales	("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Amyloid beta-Peptides"[Mesh] OR "Amyloid beta-Protein Precursor"[Mesh] OR "tau Proteins"[Mesh]) AND ((("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]))) AND("Animals, Laboratory"[Mesh] OR "Disease Models, Animal"[Mesh] OR "Animal Experimentation"[Mesh] OR "Dogs"[Mesh] OR "Cats"[Mesh] OR "Rodentia"[Mesh])	78

## 5. Diabetes mellitus

**Tabla 51:** Búsqueda de artículos sobre el tratamiento con MHC de la diabetes mellitus en modelos animales

Estrategia	MeSH	Artículos
Diabetes	"Diabetes Mellitus"[Mesh]	274585
Diabetes y MHC	("Diabetes Mellitus"[Mesh])AND(("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]))	636
Diabetes, MHC y animales	((("Diabetes Mellitus"[Mesh])AND(("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])))AND("Animals, Laboratory"[Mesh] OR "Disease Models, Animal"[Mesh] OR "Animal Experimentation"[Mesh] OR "Dogs"[Mesh] OR "Cats"[Mesh] OR "Rodentia"[Mesh]))	333

## 6. Enfermedades fibróticas

**Tabla 52a:** Búsqueda previa de artículos sobre enfermedades fibróticas

Estrategia	MeSH	Artículos
MeSH elegidas	"Fibrosis"[Mesh]	44033
	"Pulmonary Fibrosis"[Mesh]	15521
	"Liver Cirrhosis"[Mesh]	65180
	"Nephrosclerosis"[Mesh]	1480
	"Sclerosis"[Mesh]	6123
	"Kidney Failure, Chronic"[Mesh]	70874
	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	17229
	"Glomerulosclerosis, Focal Segmental"[Mesh]	3870
"Arteriosclerosis"[Mesh]	114676	

**Tabla 52b:** Búsqueda de artículos sobre el tratamiento con MHC de enfermedades fibróticas en modelos animales

Estrategia	MeSH	Artículos
Fibrosis	"Fibrosis"[Mesh]OR"Pulmonary Fibrosis"[Mesh]OR"Liver Cirrhosis"[Mesh]OR"Nephrosclerosis"[Mesh]OR"Sclerosis"[Mesh]OR"Kidney Failure, Chronic"[Mesh]OR"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]OR"Glomerulosclerosis, Focal Segmental"[Mesh]OR"Arteriosclerosis"[Mesh]	333177
Fibrosis y MHC	("Fibrosis"[Mesh] OR "Pulmonary Fibrosis"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis"[Mesh] OR "Nephrosclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Glomerulosclerosis, Focal Segmental"[Mesh] OR "Arteriosclerosis"[Mesh])AND(("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]))	1006
Fibrosis, MHC y modelos animales	("Fibrosis"[Mesh] OR "Pulmonary Fibrosis"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis"[Mesh] OR "Nephrosclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Glomerulosclerosis, Focal Segmental"[Mesh] OR "Arteriosclerosis"[Mesh]) AND (("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])) AND ("Animals, Laboratory"[Mesh] OR "Disease Models, Animal"[Mesh] OR "Animal Experimentation"[Mesh] OR "Dogs"[Mesh] OR "Cats"[Mesh] OR "Rodentia"[Mesh])	446

## Anexo 5: Estrategia de búsqueda de cáncer en modelos animales

### 1. Tratamiento con MHC

**Tabla 53:** Búsqueda de artículos sobre el tratamiento con MHC del cáncer en modelos animales

Estrategia	MeSH	Artículos
MeHS elegidas	"Antineoplastic Agents"[Mesh]	242481
	"Neoplasms"[Mesh]	2304330
	"Antineoplastic Agents"[Mesh] OR "Neoplasms"[Mesh]	2373888
Cáncer y MHC	((("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])) AND ("Antineoplastic Agents"[Mesh] OR "Neoplasms"[Mesh])) AND ("Antineoplastic Agents"[Mesh] OR "Neoplasms"[Mesh])	3108
Cáncer. Modelos Animales en MHC	((("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])) AND ("Antineoplastic Agents"[Mesh] OR "Neoplasms"[Mesh]) AND ("Animals. Laboratory"[Mesh] OR "Disease Models. Animal"[Mesh] OR "Animal Experimentation"[Mesh] OR "Dogs"[Mesh] OR "Cats"[Mesh] OR "Rodentia"[Mesh]))	939

### 2. Tratamientos con antineoplásicos (control)

**Tabla 54:** Publicaciones con tratamientos antineoplásicos (excluyendo MHC)

Estrategia de búsqueda	1950-2012	2000-2012	Inglés 2000-2012
"Antineoplastic agents" [Mesh]	243211	152825	140011
"Antineoplastic agents" [Mesh] NOT ("Drugs. Chinese Herbal"[Mesh] OR "Medicine. Chinese Traditional"[Mesh])	241490	151523	139086
("Antineoplastic agents" [Mesh] AND ("Animals. Laboratory"[Mesh] OR "Disease Models. Animal"[Mesh] OR "Animal Experimentation"[Mesh] OR "Dogs"[Mesh] OR "Cats"[Mesh] OR "Rodentia"[Mesh])) NOT ("Drugs. Chinese Herbal"[Mesh] OR "Medicine. Chinese Traditional"[Mesh])	55035	30058	28958



## Anexo 6: Artículos seleccionados sobre MHC y modelo animal de cáncer y resultados pormenorizados del análisis

Número de artículo	Artículos seleccionados para ser analizados por tres revisores
1	Jiang C, Ye D, Qiu W, Zhang X, Zhang Z, He D. Response of lymphocyte subsets and cytokines to Shenyang prescription in Sprague-Dawley rats with tongue squamous cell carcinomas induced by 4NQO. <i>BMC Cancer</i> . 2007; 7: 40. doi:10.1186/1471-2407-7-40.
2	Tatsuta M, Iishi H, Baba M, Nakaizumi A, Uehara H. Inhibition by shi-quan-da-bu-tang (TJ-48) of experimental hepatocarcinogenesis induced by N-nitrosomorpholine in Sprague-Dawley rats. <i>Eur J Cancer</i> . 1994; 30A: 74-78.
3	Zhang Z, Wang Y, Yao R, Li J, Yan Y, La Regina M, Lemon WL, Grubbs CJ, Lubet RA, You M. Cancer chemopreventive activity of a mixture of Chinese herbs (antitumor B) in mouse lung tumor models. <i>Oncogene</i> . 2004; 23: 3841-3850.
4	Wang L, Zhou GB, Liu P, Song JH, Liang Y, Yan XJ, Xu F, Wang BS, Mao JH, Shen ZX, Chen SJ, Chen Z. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2008; 105: 4826-4831.
5	Vandyke K, White MY, Nguyen-Khuong T, Ow K, Luk SC, Kingsley EA, Rowe A, Pang SF, Walsh BJ, Russell PJ. Plant-derived MINA-05 inhibits human prostate cancer proliferation in vitro and lymph node spread in vivo. <i>Neoplasia</i> . 2007; 9: 322-331.
6	Haranaka K, Satomi N, Sakurai A, Haranaka R, Okada N, Kosoto H, Kobayashi M. Antitumor activities and tumor necrosis factor producibility of traditional Chinese medicines and crude drugs. <i>J Tradit Chin Med</i> . 1985; 5: 271-278.

1.PUBLICACIÓN (10 %)	R 1 **	R2	R3	MEDIA
P*1	0		0	0.00
P2	0.5		0.5	0.5
P3	0.5	1		0.75
P4	1	1		1.00
P5		0.5	0.5	0.50
P6		0.5	0	0.25

\* Publicaciones seleccionadas para revisión. \*\* Revisor.

2.MATERIAL (20 %)	R 1	R2	R3	MEDIA
P1	1.6		1.9	1.75
P2	1.7		1.9	1.80
P3	1.7	1.9		1.80
P4	1.7	1.9		1.80
P5		2	2	2.00
P6		1.9	1	1.45

3.DIANA (10 %)	R 1	R2	R3	MEDIA
P1	1		1	1.00
P2	1		1	1.00
P3	1	1		1.00
P4	1	1		1.00
P5		1	1	1.00
P6		1	1	1.00

4.METODOLOGÍA (45 %)	R 1	R2	R3	MEDIA
P1	1.5		1.5	1.50
P2	0.5		1	0.75
P3	1.5	2.5		2.00
P4	3	2.5		2.75
P5		3	2	2.50
P6		2	3	2.50

5.RESULTADOS (15 %)	R 1	R2	R3	MEDIA
P1	1.5		1.5	1.50
P2	1		1.5	1.25
P3	1.5	1		1.25
P4	1.5	1.5		1.50
P5		1.5	1.5	1.50
P6		0	1	0.50

6.TOTAL (100%)	R 1	R2	R3	MEDIA
P1	5.6	0	5.9	5.75
P2	4.7	0	5.9	5.30
P3	6.2	7.4	0	6.80
P4	8.2	7.9	0	8.05
P5	0	8	7	7.50

### **III. Marco legal y riesgos asociados al consumo de la MHC**







## 1. Marco legal actual

### 1.1 Medicamentos a base de plantas medicinales

Tras la implantación del RD 1345/2007<sup>79</sup>, las autorizaciones de medicamentos tradicionales a base de plantas (MTABP) en España han supuesto el 6.13% del total de 751 autorizaciones en la UE (Tabla 55). La Tabla 64, en el Anexo 1, recoge las indicaciones terapéuticas de los MTABP autorizados en España.

**Tabla 55:** Plantas medicinales que contienen los MTABP que han conseguido la clasificación de medicamento mediante el registro simplificado en España

Alcachofa	Equinacea	Harpagofito
Amapola de california	Eleuterococo	Hinojo
Arnica	Espino albar	Kaloba
Bardana	Gayuba	Melisa
Boldo	Ginkgo <sup>80</sup>	Migranela
Cardo mariano	Grosellero negro	Pasiflora
Castaño de indias	Guaraná	Valeriana
Cola de caballo	Hamamelis	Vitango

Por otra parte, en Diciembre de 2011 se habían presentado 104 solicitudes de autorización en España, de las que 56 seguían bajo evaluación. De las 46 autorizadas en ese momento, 6 eran mezcla de varios ingredientes (13%)

Mientras tanto, países como Polonia, Reino Unido y Alemania, han conseguido 21.83%, 19.97% y 14.24% de autorizaciones, respectivamente (EMA, 2011). Los seis productos más autorizados en la UE son el hipérico (34), el elargonium (34), el harpagofito (31), la valeriana (21), el espino albar (16) y la equinacea (16) (EMA, 2011)<sup>81</sup>. Los MTABP que incluyen en su composición más de una planta medicinal

<sup>79</sup> Traspone la Directiva 2004/24/CE.

<sup>80</sup> Ajo (*Allium sativum*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), palma enana americana (*Serenoa sp.*) y hierba de San Juan (*Hipérico sp.*) son las cuatro plantas medicinales, de las 10 más vendidas en EEUU, que han demostrado evidencia estadística de eficacia (Bent S, Ko R, 2004). Sin embargo, llama la atención que solamente haya sido aprobado en España el ginkgo como MTABP. Este dato sugiere que la implantación del RD 1345/2007 ha impactado negativamente sobre el mercado español de MTABP.

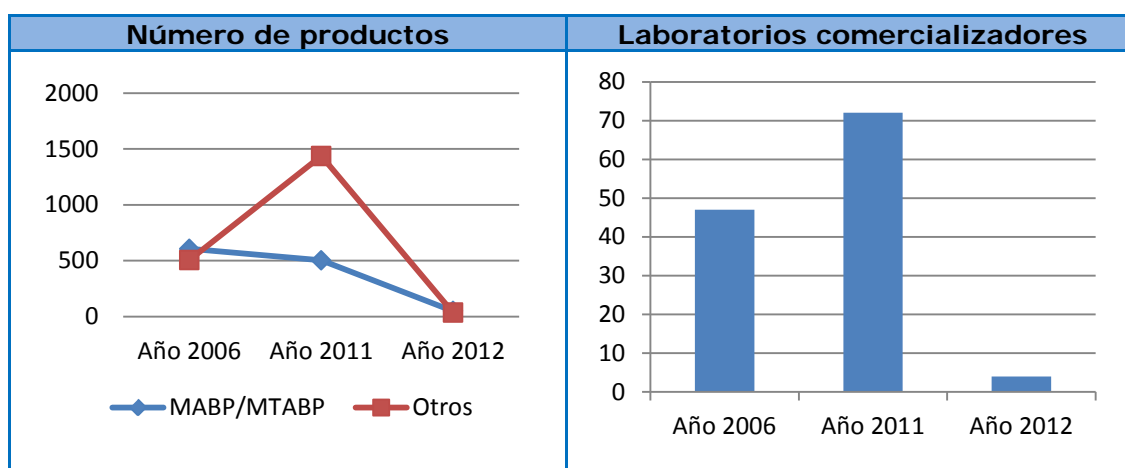
<sup>81</sup> Sus indicaciones son: resfriados (160), alteraciones gastrointestinales (151), estrés mental y trastornos del estado del ánimo (137), alteraciones urinarias (112), y alteraciones del sueño (96) (EMA, 2011). En contraste, en España hay solamente autorizados 2 productos para el

constituyen el 32% del total de todos los MTABP aprobados en la UE (Tabla 56) (EMA, 2011).

**Tabla 56:** Composición de los MTABP autorizados en la UE

Número de plantas en la formulación de MTABP	MTABP autorizados (nº)	MTABP autorizados (%)
2	76	33,19
3	62	27,07
4	29	12,66
5-9	51	22,27
10-20	7	3,06
> 20	4	1,75

A primera vista, los recientes cambios en la normativa sugieren que un medicamento a base de plantas (MABP) -comercializado con el registro especial para plantas medicinales según la Orden de 1973- se adecuaría a la nueva legislación (aplicable a partir de 2011) sin un gran esfuerzo, gracias al registro simplificado. Ello supondría que la mayoría de los MABP podrían registrarse nuevamente como registro como MTABP. Pero esto es sólo una suposición. Para comprender realmente qué ha supuesto la nueva normativa para la comercialización de MTABP, hemos procedido a analizar comparativamente la situación previa a 2011 frente a la existente tras la



**Figura 15:** Efectos de la implantación del RD 1345/2007 sobre el mercado de medicamentos basados en plantas medicinales. Datos extraídos del catálogo de plantas medicinales del CGCOF (2006 y 2011), y del catálogo de medicamentos del CGCOF (2012).

resfriado, 2 para las alteraciones gastrointestinales, 2 para las alteraciones urinarias, y un total de 9 MTABP hipnóticos y sedantes (de un total de 48).



la implantación del nuevo Real Decreto sobre MTABP (Fig. 15). El 1 de octubre de 2006, había registradas en la base de datos del CGCOF un total de 1.110 presentaciones diferentes de productos con plantas medicinales, pertenecientes a un total de 47 laboratorios. De estos productos, 605 de las presentaciones (450 productos diferentes), eran MABP (CGCOF, 2006). Examinamos esa misma base de datos del CGCOF en 2011, antes de la entrada en vigor de la nueva legislación. Encontramos 1939 referencias en el capítulo de plantas medicinales, comercializadas por 72 laboratorios, 502 eran MABP. Es decir, aumenta el número de PABPM y el número de laboratorios comercializadores, pero disminuye el número de MABP. Los responsables de la comercialización de estos productos, en previsión de la entrada en vigor de la nueva ley, no solicitaban nuevas licencias como MABP, ya que en pocos meses dejarían de ser legalmente medicamentos.

Esta evolución contrasta espectacularmente con la seguida por los MABP tras la implantación del nuevo RD. Efectivamente, en 2012 comprobamos que la mayoría de los 502 MABP existentes en 2011 se han dado de baja o están en suspensión: solamente han quedado 48 MTABP que, en realidad, proceden solo de 24 plantas medicinales diferentes (Tabla 55). Es igualmente llamativo que el número de laboratorios que comercializan MABP/MTABP se ha reducido drásticamente en un solo año de 72 a 4 (Fig. 15).

**Tabla 57:** Laboratorios comercializadores de MTABP en 2012<sup>82</sup>

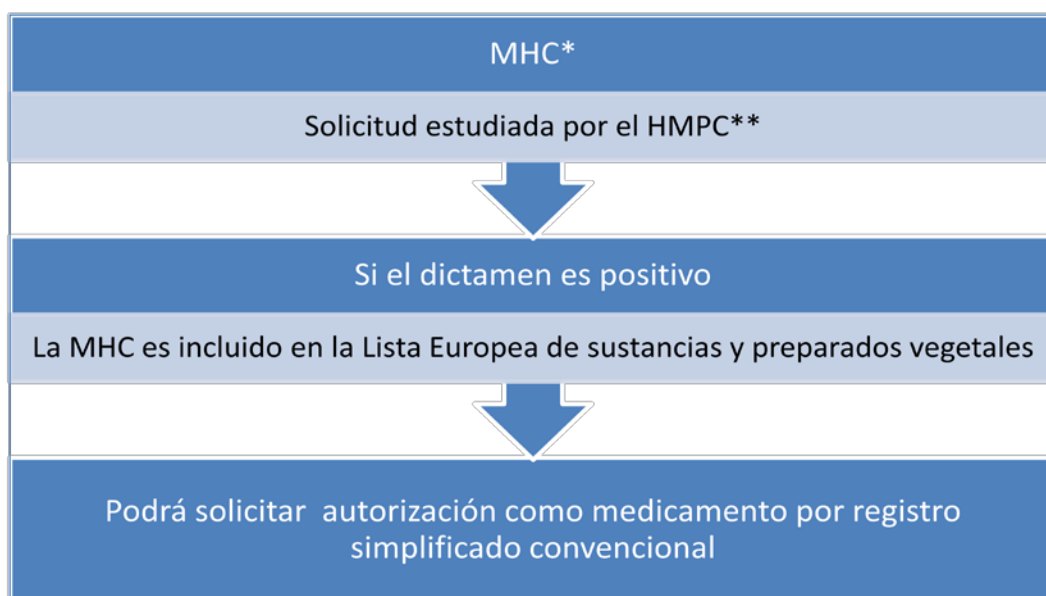
Laboratorio	2012
Arkochim	41
Ferrer Farma	3
Boehringer Inhelheim	2
Flor de Loto S.A	2

## 1.2 MHC

<sup>82</sup> Examinamos los 48 medicamentos registrados como MTABP. De ellos, 41 (85,42%) están comercializados por el laboratorio Arkochim (41 presentaciones en 34 productos distintos). Otros 3 laboratorios son responsables del resto de las comercializaciones. De todas estas presentaciones, el 19% se clasifican como hipnóticos y sedantes, seguidas por los preparados para el tratamiento de alteraciones músculo esqueléticas 10%.

Los datos presentados en la sección anterior demuestran que la nueva normativa ha supuesto la desaparición del mercado español de medicamentos de muchos MABP (aunque algunos quizá puedan seguir comercializados bajo otro marco legal). Sin embargo, el efecto sobre la MHC ha sido nulo (por la sencilla razón de que no existía ninguna MHC registrada previamente como MABP). Es decir: los laboratorios españoles, pero no los laboratorios chinos, han sido los grandes (y únicos) perjudicados en el mercado español de MABP.

Por otra parte, es muy posible que ningún producto de la MHC logre en el futuro registrarse como MTABP en España. Si se intentase mediante solicitud del reconocimiento mutuo, la AEMPS sólo estará obligada a reconocer los registros de MTABP concedidos en otro Estado miembro cuando los medicamentos estén incluidos en la Lista Europea de sustancias y preparados vegetales para fabricación de MTABP. Esto no es el caso de la MHC. Si se pretendiese apelar al uso tradicional de la MHC, hay que recordar que ninguna de sus preparaciones cumple los 15 años de uso en la UE que le permitiría acceder al registro simplificado. Aunque podría argumentarse su



**Figura 16:** Proceso alternativo al cumplimiento del requisito de uso tradicional en la UE para el registro como MTABP de la MHC.

\* O cualquier PABP usado menos de 15 años en la UE.

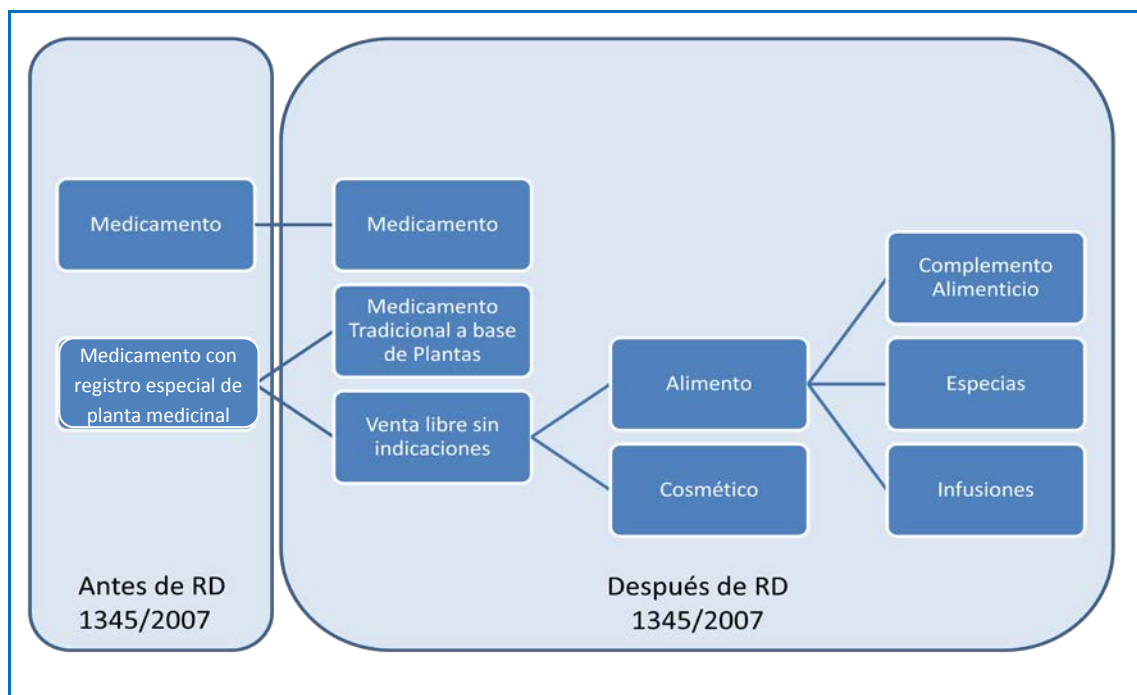
\*\* Comité de la EMA de Medicamentos a base de plantas

empleo de manera tradicional en alguna antigua colonia Europea (como por ejemplo Hong-Kong) para cumplir el requisito de uso prolongado en territorio europeo, lo

cierto es que a día de hoy no existe ninguna solicitud que se ampare en esa potencial vía.

La reglamentación contempla que si el producto ha estado en uso en la Comunidad durante menos de 15 años, puede acogerse por otros motivos al registro simplificado como MTABP (Fig. 16). En este caso el estado miembro en que se haya presentado la solicitud de registro para uso tradicional remitirá el producto al Comité de la EMA de medicamentos a base de plantas (HMPC). El Estado miembro presentará la documentación adecuada en apoyo de su petición de dictamen según la directiva 2004/24/CE. Este tipo de arbitraje se establece en la Directiva europea 2004/24/CE (art. 16 c punto 4) para la armonización de criterios y decisiones por parte de los Estados miembros.

Si la MHC no cumple los nuevos requisitos para convertirse en un medicamento, no significaría que no puedan ser comercializada. Podría conseguir autorización de comercialización como cosmético o como alimento (Fig. 17).



**Figura 17:** Opciones legales de comercialización de la MHC en España

### 1.2.1 Autorización como cosmético

Un producto cosmético es toda sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales con el fin exclusivo o principal, de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, y/o corregir los olores corporales y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado.<sup>83</sup> Los cosméticos están regulados por el RD 1599/1997 y sus modificaciones. Lo que sigue a continuación es la descripción de los aspectos más importantes de este RD en relación a la MHC.

**Tabla 58:** Información que el responsable de la puesta en el mercado del MHC como cosmético tendrá a disposición de las autoridades competentes.

<b>Los cosméticos están regulados por Real Decreto 1599/1997 y modificaciones</b>	
Composición	Fórmula cualitativa y cuantitativa del producto. <sup>84</sup>
Calidad	Especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas de las materias primas y producto acabado, así como los criterios de pureza y de control microbiológico <sup>85</sup>
	Método de fabricación con arreglo a las prácticas correctas de fabricación previstas.
Seguridad	Datos sobre efectos no deseados para la salud humana provocados por el producto cosmético como consecuencia de su utilización. <sup>86</sup> Pruebas que demuestren el efecto reivindicado por el producto cosmético.
Experimentación animal	Que hayan realizado el fabricante, sus agentes o sus proveedores.

<sup>83</sup> Se consideran, a título indicativo, productos cosméticos los preparados que figuran en el anexo I de la mencionada disposición. Los productos cosméticos decorativos son los que en virtud de poseer sustancias coloreadas y por su poder cubriente se aplican sobre diferentes zonas del cuerpo con el fin de acentuar temporalmente su belleza o enmascarar o disimular diversas imperfecciones cutáneas. Se consideran a título indicativo cosméticos decorativos los que figuran en el anexo V.

<sup>84</sup> No se pueden utilizar para su fabricación las sustancias prohibidas que figuran en el anexo II, determinadas sustancias, solo pueden utilizarse en las concentraciones y en las condiciones que se establecen en el anexo III. Solo se pueden utilizar los colorantes que figuran en el anexo IV y en las condiciones de uso que se indican, los agentes conservadores que figuran en el anexo VI y los filtros ultravioleta que figuran en el anexo VII y en las condiciones de uso que se indican.

<sup>85</sup> La empresa responsable tiene la obligación de llevar a cabo una evaluación de la seguridad para la salud humana de cada producto cosmético previamente a su comercialización. En casos de productos destinados a niños menores de 3 años se realizará una evaluación de la seguridad específica.

<sup>86</sup> El Instituto Nacional de Toxicología tiene acceso a toda la información necesaria sobre el producto por si se requiere instaurar un tratamiento médico por intoxicaciones debidas a un mal uso de los cosméticos. La AEMPS utiliza también esta información para la atención de consultas, reclamaciones o denuncias, así como para las actividades regulares de control del mercado que se realizan, tanto por la propia Agencia, como por las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas.



Una MHC puede ser comercializada bajo la autorización de cosmético siempre que el responsable de la puesta en el mercado<sup>87</sup> tenga a disposición de las autoridades competentes una serie de datos (Tabla 58), marcados por el citado RD.

A los 10 años de haberse proporcionado la información, el responsable de la puesta en el mercado de la MHC como producto cosmético deberá comunicar su intención de mantenerlo en el mercado, ya que, en caso contrario, se considerará que ha cesado la comercialización del producto. Por otra parte, las empresas responsables deben registrar y evaluar los efectos no deseados de las MHC comercializadas como cosméticos mediante notificación a las autoridades. Así podrán adoptarse las medidas pertinentes para la protección de la salud. Los profesionales y los consumidores también pueden notificar voluntariamente a las autoridades casos de efectos no deseados producidos por cosméticos. Estas notificaciones son evaluadas por la AEMPS y si existe un riesgo, toma las medidas de protección de la salud necesarias. La AEMPS puede transmitir la información correspondiente sobre el riesgo y las medidas adoptadas a través de la Red de Alerta de productos.

Respecto al etiquetado en los recipientes y embalajes de toda MHC comercializada como producto cosmético, también hay una serie de requisitos mínimos a cumplir por parte del contenido del etiquetado (Tabla 59).

**Tabla 59:** Normativa de etiquetado de cosméticos

<b>Datos a incluir en una MHC comercializada como cosmético</b>
Denominación del producto y el nombre y la dirección del fabricante, o del responsable de la puesta en el mercado.
El contenido nominal en el momento del acondicionamiento, peso o en volumen, salvo para los envases que contengan menos de 5 g o menos de 5 ml.
Fecha de caducidad mínima y condiciones que permitan garantizar la duración indicada. Si la vida mínima excede los treinta meses, la indicación de la fecha de caducidad no será obligatoria. Para estos productos se indicará el plazo después de su apertura durante el cual pueden utilizarse sin ningún riesgo para el consumidor.
Precauciones particulares de empleo.
Número de lote de fabricación.
País de origen cuando se trate de productos cosméticos fabricados fuera del territorio comunitario.
Función del producto, salvo si se desprende de su presentación.
Lista de ingredientes por orden decreciente de importancia ponderal en el momento de su incorporación.

<sup>87</sup> Las empresas son autorizadas por la AEMPS para comercializar cosméticos cuando tras evaluar el sistema de calidad de la empresa y comprobar, mediante visita de inspección que cuenta con las instalaciones, los medios, los procedimientos y el personal adecuado para realizar tales actividades de acuerdo con los principios de buenas prácticas de fabricación aplicables al sector cosmético. Se exige, además, un responsable técnico cualificado.



Un caso particular sería la MHC comercializada en territorio español como cosmético procedente de países no comunitarios. En este caso se realizan controles en frontera por los Servicios de Inspección, que realizan sus actuaciones de acuerdo con los criterios emitidos por la AEMPS. Las MHC comercializadas como cosméticos e incumplan la reglamentación son rechazadas por los inspectores farmacéuticos actuantes y no se permite su entrada en territorio español.

### 1.2.2 Autorización como alimentos

Otra posible autorización de comercialización sería considerar a la MHC como un alimento (Fig. 18) y en España viene marcada por la reglamentación Técnico-Sanitaria para la elaboración, circulación y comercio para especies vegetales: como infusiones (RD 3176/83), como condimentos y especias (RD 40/2010) y como complementos alimenticios (CA) (RD 1487/2009). Los CA son los productos que complementan la dieta normal. Consisten en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tienen un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada.



**Figura 18:** Autorización de la MHC como CA



Están comercializados en forma dosificada y deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias. Deben cumplir la legislación pertinente respecto al etiquetado<sup>88</sup> y además debe incluir las advertencias: “no superar la dosis diaria expresamente recomendada”; “no debe utilizarse como sustituto de una dieta equilibrada”; y “mantener fuera del alcance de los niños”.

La empresa debe comunicar la comercialización del producto a la Comunidad Autónoma o a la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), y un requisito previo es su inscripción en el Registro General Sanitario de Alimentos<sup>89</sup>, aunque no es necesario el número de registro sanitario (RSI) ni el Código Nacional (CN) en el etiquetado. Respecto a su composición, se establece una cantidad máxima por motivos de seguridad, y una cantidad mínima para evitar fraudes, pero solamente encontramos cantidades armonizadas a nivel comunitario de los CA en las vitaminas y los minerales según el RD 1669/2009.

En ningún caso se puede atribuir a un CA propiedades de prevención, tratamiento o curación de una enfermedad humana, o que se refiera a dichas propiedades, aunque el Reglamento 1924/2006 del Parlamento europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños. (Ver Anexo 2, Fig 22). Desafortunadamente, observamos como toda esta reglamentación se incumple de manera sistemática. El 17 de Octubre de 2012, la asociación de defensa de consumidores CEACCU presenta un informe (CEACCU, 2012), donde se denunciaba a 75 marcas de CA y a 53 páginas web. El 81% de la publicidad de los CA analizados incorporan declaraciones sobre la prevención o tratamiento de enfermedades y un tercio de las etiquetas no incorporan todas las menciones exigidas en la legislación. A los seis meses se revisó la situación de las marcas denunciadas y se comprobó mayoritariamente que seguían incumpliendo la legislación.

Como veremos a continuación, la MHC comercializada en España no es ajena a estas prácticas ilegales.

---

<sup>88</sup> En la etiqueta, además de la marca, debe aparecer la leyenda “complemento alimenticio”, acompañada de la denominación de las categorías de los nutrientes o sustancias que caracterizan al producto. También hay que especificar la dosis recomendada para consumo diario, cantidad, frecuencia y condiciones especiales de consumo.

<sup>89</sup> Para registrarse, una empresa debe dirigirse a la Comunidad Autónoma donde se haya ubicada la industria, pues es el organismo que tramita y estudia los expedientes y emite la autorización sanitaria correspondiente. El Registro General Sanitario de Alimentos solamente inscribe una industria basándose en la autorización previa de las Comunidades Autónomas.

### 1.3 Comercialización en España de MHC con indicaciones terapéuticas

De lo comentado hasta ahora se deduce que la MHC solo puede comercializarse en España como alimento o cosmético, sin indicaciones terapéuticas. Dado que uno de los objetivos de la presente Tesis era contrastar el marco legal aplicable a la MHC con la realidad de su comercialización y consumo, hemos investigado si existen empresas que introducen indicaciones terapéuticas en los productos de MHC que comercializan en España. Con este fin, elegimos como muestra de estas empresas para posterior análisis aquéllas que pudiesen ser localizadas en la web. La Tabla 60 presenta el resultado de nuestra búsqueda.

**Tabla 60:** Empresas que comercializan MHC en España localizadas en la web

Nombre	Lugar de venta	Localización	Forma Farmacéutica
Acunatura	www.acunaturaleza.com	Tenerife	Plantas crudas, cápsulas y extractos
Cumbres verdes	www.hierbas medicinales.net	Valencia	Plantas crudas a granel empaquetadas
Equilibrium	www.equilibrium.net	Pontevedra	Píldoras o Tabletas
Equisalud	Oficinas de farmacia	Navarra	Decocciones
FitōKi	www.fitoki.com	Barcelona	Cápsulas
Health Capital Europe	www.healthcapital.nl	Holanda	Tabletas, extractos, infusiones, colirios, tónicos...
Insumed Biotecnología	www.insumed.es	Navarra	Extractos, plantas crudas
Natural chinese herbs	www.naturalchina.eu	Reino Unido	Cápsulas e infusiones
Te reductor Chino del Dr Ming	Canal 7 de televisión		Infusión

Ampliamos la información recogida en la tabla con algunos datos:



- **Acunaturaleza:** vende las plantas sin procesar o en decocción, presenta un listado de alteraciones fisiológicas y sugieren un tratamiento para cada una de ellas a base de plantas chinas<sup>90</sup>.
- **Natural chinese herbs:** elegimos al azar una de las preparaciones, la número YK04, Kang gu zeng sheng jiao nang, una "Prescripción que fortalece el sistema óseo". Es una mezcla de 9 plantas; *Rehmannia glutinosa*, *Spatholobus suberectus*, *Raphanus sativus*, *Drynaria fortunei*, *Epimedium grandiflorum*, *Psoralea coryfolia*, *Cyathula officinalis*, *Ligustrum lucidum*, *Eucommia ulmoides*. Presenta sus acciones descritas según la MTC,<sup>91</sup> así como sus indicaciones<sup>92</sup>. Sin embargo en el apartado de "síntomas", encontramos; artralgias difusas, debilidad de la zona lumbar y de las rodillas, limitación de los movimientos que se acentúa con el cansancio, parestesias de los miembros, vértigos, acufenos. No indican si las preparaciones están autorizadas como complementos alimenticios. No aparece la sede ni la dirección de la empresa. Sólo una dirección de contacto por correo<sup>93</sup>.
- **Cumbres verdes:** ofrece "tratamientos"<sup>94</sup> (Fig 19) y plantas medicinales a granel<sup>95</sup>. En este caso los productos se pueden comprar por Internet, pero también en puestos de ferias y mercadillos (Fig 20). Esta venta está regulada

<sup>90</sup> Ambas tiendas, Equilibrium y Acunaturaleza afirman que sus productos cumplen GMP, para lo que sus plantas son sometidas a múltiples controles entre los que cabe destacar; determinación organoléptica, (CCF) Cromatografía en la capa fina, (GC) Cromatografía de gases, (HPLC) High Pressure Liquid Chromatography, determinación microscópica del extracto, determinación del contenido de aceites esenciales activos, determinación del contenido de metales pesados, determinación de los restos de pesticida que pudieran encontrarse, determinación del contenido de los marcadores indicativos de la efectividad del producto.

<sup>91</sup> Tonifica el Yin y Yang de riñón y de hígado, estimula la circulación sanguínea eliminando la estasis, tonifica la sangre y fortalece el aparato locomotor, el sistema óseo y el tendinomuscular. También nutre la sangre.

<sup>92</sup> Indicado en pacientes afectados de un síndrome de insuficiencia de Yin de riñón y de hígado, que causen procesos osteofíticos, también con insuficiencia de Yang. Procesos artríticos vertebrales con osteofitosis que provocan lumbociáticas, síndrome cervicobraquial, dolores intercostales, síndrome del espolón calcáneo (osteofitosis en la cara plantar del calcáneo), espondilitis anquilopoyética, producido como consecuencia de un síndrome de insuficiencia de Yin de hígado y de riñón.

<sup>93</sup> La empresa asegura ser líder en formulas personalizadas de fitoterapia china en el Reino Unido. Garantiza la calidad de los preparados, que están patentados, mediante el cumplimiento de los controles de calidad GMP chinos y también alemanes, que cumplen los estándares de la UE sobre calidad y autenticidad de plantas, sobre los niveles permitidos de metales pesados y pesticidas, y sobre consistencia y contenido de ingredientes activos en plantas con requerimientos especiales. Los envíos se realizan a domicilio mediante agencia de transporte urgente con un plazo máximo de entrega de 6 días, y los pedidos se realizan, en la tienda on-line, por correo, o por teléfono. Se ofrecen 57 fórmulas de MTC preparadas, con un precio que oscila entre los 15 y 30 €.

<sup>94</sup> Según la definición de la propia página web, los tratamientos son paquetes ya elaborados que combaten las enfermedades y dolencias más conocidas.

<sup>95</sup> Son mezclas de plantas a granel, para combatir enfermedades y dolencias.



por el RD 199/2010 dónde se obliga al titular<sup>96</sup> al cumplimiento de los requisitos que impone la normativa sanitaria<sup>97</sup>.

---

<sup>96</sup> De la autorización de productos de alimentación y herbodietética.

<sup>97</sup> La ley 29/2006, en su artículo 41, punto 3 declara "Podrán venderse libremente al público las plantas tradicionalmente consideradas como medicinales y que se ofrezcan sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas, quedando prohibida su venta ambulante".



## LAS PLANTAS MEDICINALES Y SUS PROPIEDADES CURATIVAS ¡SEÑORA y CABALLERO!



El Doctor curandero le ofrece al público diversas fórmulas de plantas medicinales para combatir su enfermedad con ellas. No solamente conseguirá una mejoría rápida u apreciable, sino que en más o menos tiempo podrá gozar del más preciado tesoro: LA SALUD.  
(Registrado en la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, en Madrid.)

**Paquete 1:** PARA ESTÓMAGO, GASTRITIS, GASES, MALAS DIGESTIONES, NERVIOSIDAD DEL ESTÓMAGO, INTESTINOS, ARDORES, ACIDEZ DE ESTOMAGO, ANEMIA, FALTA DE APETITO Y LOMBRICES.

**Paquete 2:** PARA HÍGADO, CÁLCULOS, INFLAMACIÓN DE LA VESÍCULA BILIAR Y MAL OLOR DE ALIENTO, EXTREÑIMIENTO, ALMORRANAS.

**Paquete 3:** PARA NERVIOS, DOLOR DE CABEZA, JAQUECA, MAREOS, DOLOR CIÁTICO, NEURALGIA, TENSIÓN ALTA, INSOMNIO, CORAZÓN Y ATAQUES EPILÉPTICOS.

**Paquete 4:** PARA DEPRESIÓN NERVIOSA, TRISTEZA, MAL HUMOR, AGOTAMIENTO Y CANSANCIO.

**Paquete 5:** PARA REUMA MUSCULAR O ARTICULAR, GOTA, ARTROSIS, ÁCIDO ÚRICO, ARTRITIS, LUMBAGO Y CERVICALES. Todos los dolores de REUMA tienen su mejoría en 15 y 30 días. Debe seguir el tratamiento durante 30, 60 y 90 días.

**Paquete 6:** PARA CATARROS, TOS, BRONQUITIS, GRIPE, ASMA, FARINGITIS, FATIGA, ALERGIA, SINUSITIS, ANGINAS, PARA LA SORDERA Y ZUMBIDOS DE OÍDOS.

**Paquete 7:** PARA DIABETES, CAUSA FUNDAMENTAL DE LA DIABETES ES LA ALTERACIÓN DEL PANCREAS RESPONSABLE DE LA FALTA DE INSULINA.

**Paquete 8:** PARA ADELGAZAR COMIENDO BIEN Y ELIMINAR GRASAS. OBESIDAD Y CELULITIS SIN NECESIDAD DE HACER RÉGIMEN NI ESTROPEAR LA SALUD.

**Paquete 9:** PARA ECZEMAS, ESCAZOR, GRANITOS, SORIASIS, ÚLCERAS VARICOSAS, BOCIO Y TODAS LAS ENFERMEDADES DE LA PIEL. ACNE, PICORES.

**Paquete 10:** PARA REGULARIZAR LAS REGLAS, CÓLICOS DE LA MATRIZ, OVARIOS, MENOPAUSIA Y FLUJO.

**Paquete 11:** PARA MALA CIRCULACIÓN DE LA SANGRE, VARICES, ARTERIOSCLEROSIS, MAREOS, COLESTEROL, TENSIÓN ARTERIAL, APOPLEGÍA. Regula y equilibra toda la circulación.

**Paquete 12:** PARA RIÑÓN, PRÓSTATA, CÁLCULOS, ARENILLA, RETENCIÓN DE ORINA E INFLAMACIÓN DE LA VEJIGA URINARIA, CÓLICOS NEFRÍTICOS Y ÁCIDO ÚRICO.

**Paquete 13:** PARA LA IMPOTENCIA, PROBLEMAS SEXUALES TANTO MASCULINOS COMO FEMENINOS Y ESTIMULANTE PARA AMBOS SEXOS.

**Paquete 14:** PARA FORTALECER Y EVITAR LA CAÍDA DEL CABELLO, ELIMINA LA SEBORREA, GRASAS DEL PELO, CASPA Y CABELLO SECO.

¡Atención Señora y Caballero!: Si desean algún preparado que han elegido pueden hacer su pedido **CONTRA REEMBOLSO** a cualquier localidad del territorio nacional y extranjero.

**Cumbres Verdes**  
*Antonio Tribaldos Pérez*

Dirección: Ramón y Cajal, 5, pta. 12 - 46370 CHIVA (Valencia) - Tels. 962 520 380 - 669 048 289  
[www.hierbasmedicinales.net](http://www.hierbasmedicinales.net) - [antonio@hierbasmedicinales.net](mailto:antonio@hierbasmedicinales.net)

Figura 19: Publicidad "Cumbres Verdes"



**Figura 20:** Tratamientos “Cumbres Verdes”. Foto tomada en el mercado medieval de Alcalá de Henares (Octubre 2012)

- **Equilibrium:** vende presentaciones comerciales de formas farmacéuticas como píldoras o tabletas y declara propiedades terapéuticas para sus productos. Por ejemplo hemos elegido las tabletas súper concentradas de tres unidades. Está indicada (lo que es ilegal anunciar en el producto) para la fatiga, la falta de aire, la tos, la bronquitis, los problemas pulmonares, etc. También se explica su uso según la MTC (que sí es legal declarar, porque no son indicaciones terapéuticas de medicina convencional) que no es otro que tonificar el Qi y la Sangre.
- **FitōKi:** de ISMET, una escuela de Terapias Naturales de Europa, asegura que sus productos están registrados como CA en la UE.
- **Te Reductor Chino del Dr. Ming:** se anuncia en el canal 7 de televisión como producto adelgazante que se puede encargar llamando a un 902. Se asegura que dos de sus componentes activan enzimas del metabolismo de grasas y que a diferencia de otros tratamientos para adelgazar, no es perjudicial para la salud y no se vuelve a engordar tras dejarlo.



Por último, reseñamos el Network Bussines Channel, se ofrece como punto de contacto entre las partes interesadas, el consumidor o practicante de la MHC en España, y el distribuidor de las plantas en Europa (NTB, 2012).

Hemos analizado la manera de ofertar estos productos por parte de estos 7 comercializadores. Cuatro de ellos, pese a ser CA, sí que declaran poseer indicaciones terapéuticas descritas según estándares occidentales (Tabla 61), lo que es una manifiesta ilegalidad en la que incurre más de la mitad de las casas comercializantes.

**Tabla 61:** Indicaciones terapéuticas ilegales y legales atribuidas a las MHC

Nombre	Con indicaciones terapéuticas occidentales (ilegales)	Indicaciones terapéuticas según síndrome Chino (legales)
Equilibrium	Si	Si
Acunatura	No	No
FitōKi	Si	Si
Natural chinese herbs	Si	Si
Equisalud	No	SI
Te reductor Chino del Dr. Ming	Si	No
Health Capital Europe	No	No

## 2. Riesgos asociados al consumo de MHC

### 2.1 Datos globales

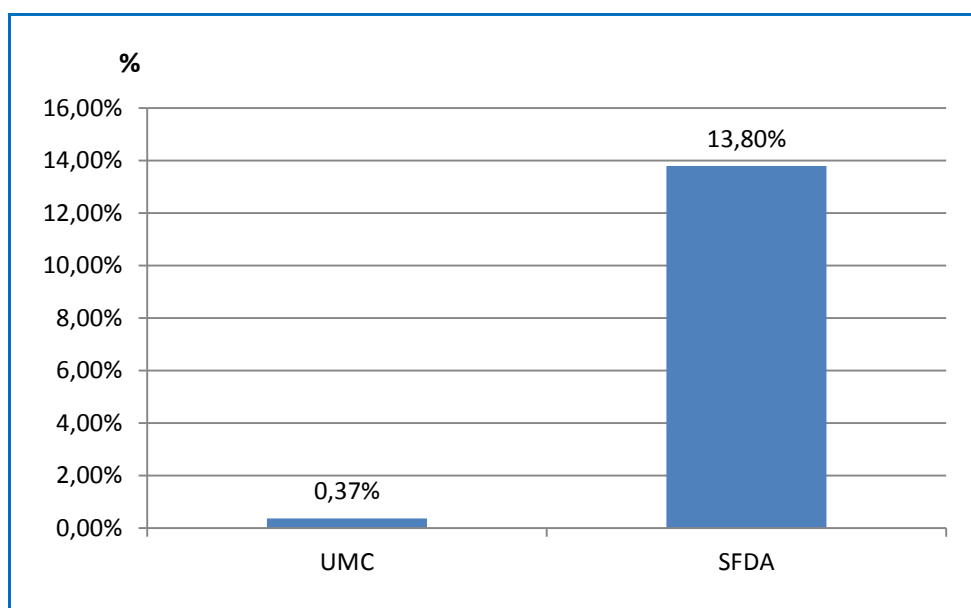
Los mejores datos estadísticos de toxicidad por MHC los hemos localizado en estudios realizados por el sistema de farmacovigilancia de las autoridades chinas<sup>98</sup>. Según estos informes de la SFDA, los casos de toxicidad por MHC en China representan un 13,8% del total de los 3.150.000 casos documentados de toxicidad por medicación (Zhang et al, 2012). Frente a este dato, las reacciones adversas a fitoterapia de cualquier tipo (MHC u otra) a nivel mundial, según el Uppsala

<sup>98</sup> El sistema de monitorización de "The Adverse Drug Reaction" en China se estableció en 1989, como un sistema voluntario de notificación (tanto de medicinas occidentales como de MHC). Según sus informes, la toxicidad por MHC es debida a más de 2400 productos. La mayoría (99.7%) son productos formulados y solamente un 0.4% son debidas a hierbas crudas. (Zhang et al, 2012). En 1998, este centro de monitorización pasó a formar parte del "WHO International drug monitoring program".



Monitoring Centre (UMC)<sup>99</sup>, es sensiblemente menor: un 0,37% en el periodo comprendido entre 2000 y 2010 (Fig. 21).

La muestra del UMC incluye una pequeña proporción de casos (3122 en total) producidos por MHC<sup>100</sup> (Zeng ZP, Jiang JG, 2010) y que rinde información adicional sobre la toxicidad por MHC. Según los datos del UMC, en el 97 % de los casos, los pacientes se curaron o mejoraron. El resto empeoraron, presentándose 3 fallecimientos.



**Figura 21:** Reacciones adversas a MHC: El porcentaje de reacciones adversas a plantas medicinales se ha calculado a partir de los datos del UMC que indican que, del total de casi 6 millones de casos comunicados de reacciones adversas a medicamentos, 21.951 corresponden a casos que implican plantas medicinales. El porcentaje de reacciones adversas a la MHC procede de los datos de la SFDA del año 2010

<sup>99</sup> Fundación independiente que colabora con la OMS desde 1978, a través del programa "Programme for International Drug Monitoring", para crear una red mundial de farmacovigilancia y que hoy en día incluye más de 130 países.

<sup>100</sup> Entre los sistemas de detección y cuantificación de reacciones adversas, el más extendido internacionalmente es el de la notificación voluntaria, realizada por el prescriptor de las sospechas de efectos indeseables que los fármacos provocan en sus pacientes. Este sistema, coordinado por la OMS, funciona desde 1970, después de que el programa piloto fuera iniciado en 1968 y en la actualidad participan en él 104 países. En cada país participante hay un centro nacional y, en algunos países (por ejemplo, en España), varios centros regionales donde se reciben las notificaciones, se clasifican las sospechas de reacciones según su relación causal con el fármaco sospechoso, se almacena y se procesa la información y periódicamente (cada tres meses) ésta se envía al UMC (Laporte JR et al, 1982).



El tiempo de aparición de la reacción fue de menos de 30 minutos tras la administración de la MHC en un 32% de los casos, mientras que un 31% aparecieron entre 1 y 10 días después. En un 53% de los casos, la reacción adversa se originó por MHC administrada por vía intravenosa, mientras que un 32% sucedió tras la administración por vía oral y un 6% por uso externo. Lo más frecuente fueron reacciones anafilácticas, de las que 128 casos consistieron en shock. Según la localización de las manifestaciones más frecuentes, 1262 de los casos aparecieron en la piel, 459 fueron digestivos y 301 urinarios.

## 2.2 Casos con implicación española.

La primera fuente consultada para detectar estos casos ha sido el Instituto Nacional de Toxicología. Tras revisar los últimos 7 años de su base de datos de llamadas por intoxicaciones con los términos "intoxicaciones / fitoterapia / plantas / china-s" no se encuentra ningún caso específico con nombres concretos botánicos ni comunes. Existen referencias de varios casos en los que simplemente se hace constar "planta china", "medicina herbal china", "tratamiento traído de China" y similares, con vagas referencias a reacciones como vómitos, pero sin mayores detalles. Aunque solicitamos el acceso a la base de datos Micromedex para obtener más información, desde el Instituto Nacional de Toxicología nos comunicaron que no era posible porque, debido a las restricciones presupuestarias, solo se ha renovado una licencia que está en el despacho de los médicos del Servicio de Información Toxicológica. Sin embargo, los datos obtenidos constituyen una evidencia de que España no es ajena a las reacciones adversas por MHC. Nosotros hemos identificado también la referencia a un caso de contaminación por *Aristolochia*, aunque nuestro análisis posterior reveló que se debía a infusión de plantas recolectadas en el campo por el paciente y no a consumo de MHC<sup>101</sup>.

---

<sup>101</sup> Hay registro de un caso en Lérida en 1996 de nefropatía por ácido aristolóquico en España, debido a la ingestión de una planta que si es usada tradicionalmente como MHC. Un paciente varón de 50 años presenta fallo renal tras el consumo de una infusión que contenía entre otras *Aristolochia pistolochia*, especie autóctona (Trempl Agrarian Training Centre, Lleida, España). La historia clínica y los hallazgos histológicos son idénticos al caso belga, y la diferencia substancial es que en el caso español se trata de una infusión, mientras que en el caso Belga, las plantas habían sido ingeridas en cápsulas, en forma de formulación compleja, conteniendo varias hierbas. El paciente no presentaba síntomas, pero tras una revisión rutinaria es derivado al servicio de Patología y Nefrología del Hospital Universitari Arnau de Vilanova, para estudiar un fallo renal progresivo. Tras confirmar la patología, fue estabilizado y sometido a hemodiálisis crónica. El paciente, sin prescripción médica había ingerido la infusión durante 4 años para tratar un dolor abdominal de causa desconocida (Pena JM et al, 1996).

La intoxicación por principios activos de la MHC no es el único riesgo que presenta la MHC. Las MHC son susceptibles de ser contaminadas por el medio ambiente, en las condiciones en que son secadas y procesadas, en el almacenaje o el transporte, y el proceso final de manufactura (Chan K, 2003). Sin embargo, la mayor parte de las alertas sanitarias de las autoridades reguladoras en los diferentes países del mundo se refieren a productos a base de plantas adulterados o de “pobre” calidad, sobre todo de preparaciones adelgazantes o para tratar la disfunción eréctil y que contienen sibutramina o sildenafil y sus análogos.

España no es una excepción a estas prácticas. La AEMPS ha retirado varias presentaciones de plantas medicinales chinas (Tabla 62). Todas ellas estaban registradas como CA y se ofrecían en Internet como una alternativa al tratamiento de la disfunción eréctil y para mejorar las relaciones de pareja, tanto para hombres como para mujeres (El T-sense llegó a ser comercializado en las las farmacias).

El último caso ha sido el pasado día 13 de Enero de 2012. La AEMPS, a través de diversas denuncias procedentes del SEPRONA, de la Guardia Civil, ha retirado el CA Amorex café de hierbas, comercializado por una empresa de Alicante. Presentaba en su composición la sustancia farmacológicamente activa tihomosildenafil, derivado del sildenafil, no declarada ni incluida en el etiquetado, lo que le confiere la consideración legal de medicamento. De la información disponible se desprende que este producto se comercializa en herbolarios y tiendas similares así como a través de internet, y no se dispone de información que indique que se distribuye en el canal farmacéutico.

**Tabla 63:** Casos detectados en España de Hierbas comercializadas como CA y retirados al ser considerados medicamentos ilegales

Fecha	Nombre del producto	Principio activo
18 Junio 2010	The sensual tea – Jinshenkang	Vardenafilo
12 Mayo 2011	Escimax-t, T-sense y Sexcellence	Vardenafilo, sildenafil, tadalafilo, 4-propoxi-N-hidroxietil-tiosildenafil y desmetil-tiosildenafil
02 Junio 2011	Staminex	Hidroxihomotiosildenafil
13 Enero 2012	Amorex- Café de hierbas	Tihomosildenafil



### 3. Anexos

#### Anexo 1: Indicaciones de los MABPT autorizados en España

**Tabla 64:** Indicaciones de los MTABP autorizados en España

Uso		%
Hipnóticos y sedantes	9	18.75
Alteraciones musculo-esqueléticas	5	10.42
Tónicos	5	10.42
Diuréticos ahorradores de K	3	6.25
Fármacos contra la demencia	3	6.25
Fármacos para la terapia biliar	3	6.25
Protectores de capilares	3	6.25
antiacneicos sistémicos	2	4.17
Otros	2	4.17
Para alteraciones funcionales intestinales	2	4.17
Preparados para la tos y el resfriado	2	4.17
Preparados para terapia cardíaca	2	4.17
Preparados urológicos	2	4.17
Terapia hepática	2	4.17
Antimigrañosos	1	2.08
Preparados tópicos para dolores musculares y articulares	1	2.08
Productos para el aparato digestivo y metabolismo	1	2.08
Total	48	100.00

\*(Datos del consejo 2012 de MTABP)

#### Anexo 2: Reglamentación de las declaraciones nutricionales y saludables

El Reglamento (CE) 1924/2006 del Parlamento europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, fue creado para proteger a los consumidores, proporcionar un régimen legal armonizado y favorecer a aquellos productos dotados de una composición nutricional beneficiosa y *cuyas alegaciones estén basadas en la evidencia científica*.

Una "declaración" es cualquier mensaje o representación que no sea obligatorio con arreglo a la legislación comunitaria o nacional, incluida cualquier forma de

representación pictórica, gráfica o simbólica, que afirme, sugiera o dé a entender que un alimento posee unas características específicas. Hay dos tipos de declaraciones (Ver Fig. 22): i) Nutricional, afirma, sugiera o dá a entender que un alimento posee propiedades nutricionales benéficas, específicas y saludable. ii) Saludable, que afirme, sugiera o dé a entender que existe una relación entre una categoría de alimentos, un alimento o uno de sus constituyentes, y la salud. Éstas pueden ser:

- Ámbito del artículo 13.1 del reglamento, relativas a: función de un nutriente u otra sustancia en el crecimiento, el desarrollo y las funciones corporales, en las funciones psicológicas y comportamentales y en el adelgazamiento, el control de peso, una disminución de la sensación de hambre, a un aumento de la sensación de saciedad, o a la reducción del aporte energético de la dieta
- Ámbito del artículo 14 del Reglamento, que son relativas a: la reducción del riesgo de enfermedad y al crecimiento y salud de los niños.



**Fig 22:** Tipos de declaraciones reguladas por el Reglamento (CE) 1924/2006<sup>102</sup>

<sup>102</sup> La EFSA genera listados (algunos en elaboración) para aquellas declaraciones nutricionales y declaraciones saludables que presenten datos aceptados, y no necesiten una autorización



Esta normativa se aplica a todas las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables, de carácter comercial, efectuadas en el etiquetado, presentación y publicidad de los alimentos. En ningún caso se permiten las alegaciones de propiedades terapéuticas, preventivas o curativas en los alimentos.

Una declaración no podrá ser falsa, ambigua o engañosa, ni dar lugar a dudas sobre la seguridad y/o la adecuación nutricional de otros alimentos. No deberá alentar el consumo excesivo de un alimento, ni afirmar, sugerir o dar entender que una dieta variada y equilibrada es insuficiente para aportar las cantidades adecuadas de nutrientes. No deberá referirse a cambios en las funciones corporales que puedan generar alarma o miedo en el consumidor, ni debe ser incoherente con los principios de nutrición y salud generalmente aceptados.

Sólo se autorizará la declaración cuando haya demostrado científicamente un efecto beneficioso y la sustancia objeto de declaración está presente en una cantidad significativa para producir el efecto beneficioso (y en una cantidad asimilable por el organismo), o esté ausente en una cantidad significativa para producir el efecto beneficioso.

---

especial. La autorización de declaraciones saludables de datos nuevos o patentados, de aquéllas que se refieren a que el producto disminuye el riesgo de padecer una enfermedad o las que implican productos que estén dirigidos a niños se evalúa caso a caso por la EFSA.

## **5. Discusión**







La MHC es percibida por el consumidor occidental como una medicina de experiencia milenaria, con un enfoque alternativo basado en seguros y eficaces tratamientos naturales que, junto con otras prácticas de la MTC, contribuye a devolver al organismo el equilibrio perdido durante la enfermedad. La presente Tesis ha analizado la realidad de la MHC desde diferentes perspectivas que tienen en común la preocupación por su impacto -beneficioso o perjudicial- sobre la salud.

## 1. Investigación en MHC

Nuestra primera preocupación fue situar la MHC en el contexto de la investigación en MTC así como averiguar si presenta características diferenciales, derivadas de su particular visión de la enfermedad y su tratamiento, frente a la investigación en medicina alopática. Mediante el estudio de indicadores bibliométricos hemos constatado que la MHC solo presenta dos peculiaridades: Una de ellas es su fuerte tendencia a publicar en revistas chinas en ese idioma, si bien es cierto que en los últimos doce años esa tendencia se ha invertido y se ha pasado de un 36% de publicaciones en inglés en el periodo 1950-1999 a un 55% entre 2000 y 2012. La otra es el hecho que la inmensa mayoría de los estudios se realizan por autores con nombre chino. Ambas peculiaridades son preocupantes porque suponen que la comunidad internacional desconoce más de la mitad de lo investigado en MHC y además no tiene interés por acometer estudios en esta área (pese a los esfuerzos recientes de los investigadores chinos para publicar en inglés y al obvio potencial farmacológico de la MHC). Digno de destacar, la actividad de investigación en MHC ha experimentado un gran incremento que no hemos constatado en otras áreas de la MTC o de la medicina alopática (Fig. 4).

Por lo demás, estamos ante un área cuyos estudios en animales presentan características bibliométricas superponibles –en términos de % de estudios frente al total y de FI de las revistas en inglés más frecuentemente utilizadas para publicar- a las correspondientes al área de fitoterapia (Fig. 6 y Tablas 12 y 13). Este hecho es más bien inesperado porque, dado el tradicional enfoque antropocéntrico de la MHC, cabría esperar que dedicase menos esfuerzos a la investigación en animales. En resumen, las características bibliométricas de la investigación en MHC son similares a las de la realizada en áreas equivalentes de la medicina convencional, pese a la diferencia de enfoques de ambas.

## 2. Eficacia de la MHC

Una vez establecido el marco en el que se desenvuelve la investigación en MHC, nos dirigimos al que, sin duda, era el principal objetivo de la presente Tesis: localizar las evidencias de eficacia de MHC. Para nuestra sorpresa, no hemos encontrado pruebas firmes de que ninguna preparación de MHC sea eficaz frente a ninguna condición patológica de la medicina convencional: ni en EC ni en estudios en animales.

Los resultados de nuestro análisis de las revisiones Cochrane sobre ECA indican que, en el caso de la esquizofrenia, las MHC ensayadas pueden ser beneficiosas para las personas con esquizofrenia solamente cuando se combinan con antipsicóticos. Además, en los otros dos casos -endometriosis y el síndrome premenstrual- donde los ECA con MHC mostraron beneficios frente a la terapia convencional, los propios revisores indicaron que se requieren más ensayos para confirmar estos datos. En nuestra opinión, estos ECA no constituyen una evidencia firme de la eficacia de la MHC en su conjunto.

En nuestra Tesis analizamos también los estudios en animales porque podrían aportar indicios de eficacia de la MHC, como ha sucedido en el caso de la diabetes mellitus (Tabla 30). Sin embargo, el hecho que tres estudios diferentes encuentren que una determinada MHC es beneficiosa en un modelo de diabetes mellitus, no significa una prueba firme de eficacia, sino solo un indicio.

Podría argüirse que los estudios en animales y en seres humanos se han realizado sobre situaciones patológicas de la medicina convencional y no sobre síndromes de MTC, que son para los que está concebida la MHC. Sin embargo, asumimos que un tratamiento beneficioso producirá mejoras objetivas en el paciente, sea cual sea el concepto de enfermedad bajo el que se estudie la evolución de ese paciente. También puede objetarse que nuestra Tesis no ha analizado el 100% de los trabajos sobre evidencias de eficacia de la MHC y que, por tanto, es posible que no hayamos detectado las publicaciones que demuestran tales evidencias. Pero es significativo que se prescriban tratamientos de MHC para la práctica totalidad de las áreas de la patología que hemos estudiado, de lo que se deduce que el sistema de MTC acepta que la MHC es efectiva de alguna manera frente a tales situaciones patológicas.



También sorprende el hecho de no haber hallado evidencia de eficacia en MHC en cuya composición se encuentran plantas de reconocida actividad farmacológica, como la *Ephedra sinica*. La efedrina es el primer compuesto derivado de una planta usada habitualmente en formulaciones de MHC que entró en la farmacopea europea. Fue aislada en 1880 desde una planta denominada Mahuang y usada de manera tradicional en China, para tratar la descongestión (Normile D, 2003), y otros síndromes como el "Patrón frío"<sup>103</sup>. No solo ha sido usada en China durante miles de años, sino en occidente se convirtió en el tratamiento de referencia para el asma en los años 50 (Lee MR, 2011). Sin embargo también ha sido la primera MHC retirada en 2003 por la FDA en EEUU porque ocasionó la muerte de un hombre (Charatan F, 2003). De igual manera está siendo retirada en otros países porque a partir de ella se fabrica la peligrosa droga de abuso metanfetamina (Lee MR, 2011). Por lo tanto hablamos de una planta con un componente farmacológicamente muy potente, y cuya actividad terapéutica ha sido descrita tanto en su uso tradicional en China, como en su empleo en la terapéutica convencional (actualmente la efedrina y derivados se incluye en anticatarrales como descongestionante). Nosotros no hemos encontrado, sin embargo, evidencias de la eficacia de esta planta (formulada como MHC) en los ECA que hemos analizado.

Entre las causas más probables de ausencia de evidencias firmes de la eficacia de las preparaciones *tradicionales* de MHC que contienen *Ephedra sinica* se encuentra el hecho de que, por razón de su uso tradicional en China, ese país no les exige demostración de eficacia en un EC. Por esa misma razón, los ensayos en animales pierden su razón de ser. Es decir, tratándose de una medicina de uso tradicional, unos y otros ensayos no son ni económicamente rentables, ni legalmente necesarios. Podemos ampliar este concepto con nuestros resultados sobre el tratamiento de la diabetes mellitus en modelo animal: ninguna de las dos preparaciones que demostraron indicios de eficacia se utiliza de forma tradicional para el tratamiento de la diabetes mellitus. Hachimijiogan se viene usando para el tratamiento de la hiperlipidemia y de algunos de los efectos de la hiperprolactinemia. Por su parte, el uso clínico de Kangen-karyu es el tratamiento de patología cardiovascular como la angina de pecho y el ictus. Es decir: para su uso tradicional una MHC no requiere ECAs. Pero en los casos en que se cambie la situación patológica a tratar, se están realizando estudios en animales porque, como requerimiento previo a convertirse en medicamento, deben probar su eficacia en esta

---

<sup>103</sup> Este síndrome está caracterizado por escalofrío, mocos y febrícula (que son los síntomas generalmente observados en las etapas iniciales de un resaca), y la MHC usada para disipar el frío es una mezcla de canela, jengibre, la hoja de perilla y, por supuesto, la efedra (Jiang WY, 2005).

nueva condición patológica. Y, para ello, se comienza por los estudios en animales, menos onerosos que los ECA.

Podemos concluir que será difícil llegar a tener evidencias de la eficacia de las MHC usadas tradicionalmente en China a menos que se pretenda introducir alguna de ellas en otro país. Porque en ese caso sí se les exigirá demostrar su eficacia (y seguridad) en un ECA.

Pero, llegados a esa situación, las preparaciones de MHC se encontrarían con la siempre problemática demostración de la eficacia de los productos naturales: de las 10 plantas medicinales más frecuentemente usadas en USA en 2001, sólo 4 han demostrado evidencia estadística de eficacia en ECAs con placebo: ajo, Gingko biloba, palma enana americana (*Serenoa repens*) y hierba de San Juan (Bent S, Ko R, 2004). Cabe señalar que en nuestro estudio de ECAs se analizaron tratamientos para la psoriasis, el estreñimiento y la EPOC, situaciones en las que el Register of Chinese Herbal Medicine (RCHM)<sup>104</sup> defiende el uso de la MHC. Sin embargo, nuestro análisis no ha encontrado datos que apoyen de forma concluyente esta afirmación del RCHM. Por otra parte, no tenemos duda que cualquier MHC que realmente hubiese demostrado su efectividad, sería ampliamente tratada en las publicaciones de la comunidad científica. Sobre todo, por las implicaciones que tendría el éxito de tratamientos basados en un principio terapéutico diferente que el convencional.

La ausencia de pruebas firmes de la eficacia de la MHC tiene sin duda un origen multifactorial, pero las deficiencias metodológicas de los estudios ocupan un lugar preponderante. La falta de una tradición científica prolongada de la MTC ha contribuido a dichas deficiencias. Por ejemplo, en China no se practicaron EC hasta la entrada de los fármacos occidentales, no se promulgó la primera ley que regulaba fármacos hasta 1985 y hubo que esperar hasta 1998 para que se publicasen las primeras "Good Clinical Practice" por el Ministerio de Sanidad Chino (Qi J et al 2011). En China los ensayos multicentro son escasos y existen problemas con el personal investigador, editores y médicos involucrados en los EC. Cuentan con poca formación y tienen problemas de acceso a información cualificada (principalmente en las áreas rurales). En la mayoría de los casos tienen escaso o nulo conocimiento del inglés (Wang J, 2010). Todo esto explica por qué cuando se revisaron 3000 artículos sobre EC publicados en revistas chinas (desde 1994-2004), solo confirmaron que el diseño

---

<sup>104</sup> El RCHM se constituyó para regular la práctica de la MHC en Reino Unido y es miembro de la European Herbal & Traditional Medicine Practitioners Association (EHTPA), una organización que representa en occidente a la medicina china, oriental y ayurvédica.



era correcto en 207 de ellos (7%) (Clarke M, 2009). A día de hoy el nivel de los EC en China es insuficiente (Luo H, Liu JP, 2011)<sup>105</sup>.

Los EC con MHC tienen además un problema específico, que es la creación de un placebo de calidad. Para cumplir con los requisitos del ciego, las características del producto a ensayar y del placebo, deben ser iguales en color, apariencia, olor y sabor. Un placebo de calidad, además de no tener actividad farmacológica, debe ser igual al producto analizado en forma física, percepción sensorial, envasado y etiquetado (Fai CK et al 2011): si la MHC tiene alguna propiedad organoléptica característica, podría identificarse por los pacientes que la hayan consumido con anterioridad. Como la mayoría de las preparaciones de MHC se administran como decocciones, también es difícil usarlas como control si lo que se quiere comprobar es su eficacia frente a un medicamento convencional (normalmente formulado en forma de comprimido o cápsula). Así pues, no podemos descartar un efecto placebo en los ECAs que presentaban indicios de eficacia en las revisiones que hemos analizado.

Otro aspecto metodológico que, probablemente, ha contribuido a dificultar la obtención de evidencias de eficacia es la estandarización de las preparaciones de MHC. Las plantas medicinales sin procesar, y en concreto la MHC, son productos naturales cuya composición varía en función de diversos factores, como la procedencia geográfica, el clima en el que las plantas han crecido, el momento de su recolección, su secado, etc. (Tejedor N et al, 2012). Los productos comerciales también pueden variar su composición, incluso de lote a lote, tanto cuantitativa como cualitativamente. Las preparaciones estandarizadas de MHC, que presentan concentraciones conocidas de los principios activos, contienen otros ingredientes cuyas concentraciones son variables y pueden modificar la actividad farmacológica de los constituyentes principales. De igual manera los métodos de preparación (extracción, calentamiento, etc.), también pueden variar la composición de

---

<sup>105</sup> Hay que decir que, en lo referente a EC, hemos considerado para analizar las evidencias de eficacia los ECA con placebo. Sin embargo, desde China se subraya la importancia de otros tipos de EC de escaso uso en medicina convencional. Un ejemplo sería los *EC de un solo paciente*, útiles según este otro enfoque para enfermedades sin tratamiento eficaz conocido, para pacientes que no responden a terapias convencionales o para enfermedades en las que se ha registrado amplia variabilidad interindividual en la respuesta. También se defienden los *diseños etnográficos*, de cierto valor cuando no hay información previa. Se emplean para establecer una hipótesis de trabajo, encontrar factores de riesgo o protección, y sirven como punto de partida para otros estudios. Son los de menor complejidad metodológica y presentan la ventaja de la inocuidad clínica. Pero también carecen de la capacidad para establecer causalidad de los fenómenos, por lo que su uso para probar eficacia es limitada

constituyentes de la planta. De hecho es una práctica común en MHC usar plantas de origen desconocido, que pueden estar sometidas a procesos de extracción diversos y rinden extractos cuya composición final es incierta (Tejedor N et al, 2012).

Como decíamos anteriormente, la deficiente estandarización de las preparaciones de MHC ha podido entorpecer significativamente el desarrollo de los estudios sobre eficacia y, desde luego, es un gran problema en cualquier tipo de investigación sobre MHC porque dificulta la reproducibilidad de los resultados. Es por ello que nosotros hemos propuesto (Tejedor N et al, 2012) una lista de comprobación para evaluar la consistencia y la calidad de las preparaciones de MHC que se desea usar en una investigación. De esta manera, antes de emprender cualquier estudio sobre MHC deberíamos asegurarnos que los materiales usados cumplen los siguientes requisitos:

**Tabla 65:** Requisitos que debe cumplir cualquier MHC que va a ser investigada (Tejedor N et al, 2012)

Información general de las plantas:	Fecha de la cosecha, partes de la planta que han sido recolectadas, estatus regional, y cualquier otro detalle significativo del espécimen (idealmente, se debería guardar muestras de las plantas empleadas)
Autenticación del material vegetal crudo	Taxonómica, macroscópica y microscópica, genética
Información cuantitativa y semicuantitativa sobre los principales constituyentes o compuestos señalados presentes en las plantas crudas o productos vegetales de partida (estandarización)	Cromatografía, evaluación espectroscópica, espectrofotometría UV-vis, espectrometría de masas, RMN, etc. Parámetros físicos: evaluación organoléptica, viscosidad, contenido de agua, pH, tiempo de desintegración, friabilidad, dureza, fluidez, sedimentación y valor de cenizas.
Detección de contaminantes:	Microbiológica Residuos de pesticidas Metales pesados
Extracción:	Solventes usados y en qué proporciones, tiempo, temperatura y rendimiento; caracterización química del producto final

Un ejemplo de cómo debería obtenerse la materia prima para utilizar en MHC la encontramos en los laboratorios Talsy. Cumplen las Good Agricultural Practice (GAP). Controlan la calidad de las semillas elegidas, supervisan en entorno dónde se realiza el crecimiento, el cultivo, la recolección, el almacenamiento y el transporte entre otros. También cumplen los estándares internacionales de Good Laboratory



Practice (GLP), usando métodos como cromatografía líquida y de gases, y espectrometría de masas para establecer la “huella digital” de las plantas.

Un último grupo de problemas metodológicos de los estudios de eficacia de MHC es específico de los estudios en animales. Estos problemas -adicionales a los de estandarización de las preparaciones de MHC- los detectamos al analizar una muestra de 77 artículos publicados entre 2000 y 2011 en las áreas de cáncer, diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer y enfermedades fibróticas (Tejedor N et al, 2012). La mayoría de los artículos no aplicaron métodos de aleatorización (72% de los casos) o cegamiento (98% de los casos), ni compararon la eficacia de la MHC con la del tratamiento alopático habitual (80% de los casos). Aproximadamente un 50% de los estudios usó más de 5 animales por grupo y solo la misma proporción describía un análisis estadístico apropiado que incluía un control adecuado.

En el caso del cáncer (la enfermedad de la que se analizaron más artículos), la variación del tamaño del tumor por el tratamiento no se indicaba en el 41 % de los estudios. Además, en muy pocas ocasiones se empleaban biomarcadores de la enfermedad y los tratamientos comenzaron frecuentemente antes de que el tumor se hubiese implantado suficientemente (solamente el 19% de los estudios permitía que los tumores se estabilizaran antes de que el tratamiento se iniciara). En muy pocas ocasiones se notificaba la posible toxicidad (y cuando se hacía, se relacionaba con la pérdida de peso).

Merece la pena mencionar que la mayoría de problemas localizados no son específicos y exclusivos de la MHC. Se han encontrado deficiencias similares a nivel mundial al analizar en estudios en animales aspectos específicos del diseño experimental, análisis estadístico y presentación de resultados (por ejemplo, Kilkenny C et al, 2009). Pero en vista de la necesidad de pruebas científicas de eficacia recomendamos enérgicamente el seguimiento de la guía recientemente publicada ARRIVE (Animal research: reporting in vivo experiments) (Kilkenny C et al, 2010) para futuros experimentos con MHC y modelos animales.

### 3. Riesgos asociados al consumo de MHC

El uso de plantas medicinales para la prevención y tratamiento de enfermedades es *de facto* una opción terapéutica muy extendida (INFITO, 2007; OMS, 2011). El problema, que es extensible a la MHC, es que su consumo suele ir acompañado de

una gran confianza en su eficacia y de una falsa percepción de inocuidad, derivada de la extendida opinión de que todo lo natural es bueno. En la presente Tesis hemos intentado determinar el riesgo asociado al consumo de MHC.

Nuestros resultados dejan patente que la toxicidad por MHC es significativamente menor que por medicina alopática. Sin embargo, si comparamos con los casos de toxicidad por fitoterapia en general (Fig.21), que constituyen un 0,37% de los 6 millones de casos de toxicidad por medicación documentados en el UMC (UMC, 2012), encontramos que la toxicidad por MHC en China es 37 veces superior a la debida a plantas medicinales a nivel mundial. Que la MHC tenga más riesgos que, por ejemplo, los MTABP, no es sorprendente: la MHC incluye componentes que pueden ser tóxicos si se manipulan, formulan o se administran indebidamente. Sin embargo, no pensamos que este hecho explique la gran diferencia entre el porcentaje de toxicidad de la MHC y la fitoterapia en general. Una parte importante podría deberse al hecho que la población china considera la MHC como un tratamiento médico, de manera que todos los componentes de la farmacovigilancia -pacientes, médicos, farmacias/puntos autorizados de venta de MHC y SFDA- reconocen los casos de toxicidad con mucha más facilidad que la que existe en Occidente para identificar los eventos de toxicidad por plantas medicinales.

A nuestro juicio, el riesgo que asume el consumidor europeo de MHC es notablemente inferior al del consumidor chino por dos razones. En primer lugar, la mitad de los casos de toxicidad en China se dieron por administración intravenosa (Zeng ZP Jiang JG, 2010), utilizando inyectables que no se comercializan en Occidente. Este dato, por sí solo, rebaría el porcentaje máximo de toxicidad esperada de la MHC desde el 13,8% documentado en China al 6,9%. Por otra parte, es improbable acceder en países como España a formulaciones de MHC que contengan los componentes más agresivos –desde el punto de vista de su potencial tóxico- de la MHC. Estos hechos suponen que el porcentaje *real* de casos de toxicidad derivados del consumo de MHC en países occidentales debe ser muy inferior al 13,8% documentado en China.

Sin embargo, no podemos calcular la magnitud real del riesgo en Occidente de la MHC porque su vigilancia no funciona tan bien como en China. Hay dos razones importantes: 1) Los pacientes que consumen plantas medicinales (incluida MHC) en países como EEUU y Reino Unido no suelen comunicarlo al médico (Windrum P et al 2000). En EEUU se entrevistó a pacientes que tomaban medicación de manera habitual, de los que 18,4% reconoció haber tomado al menos un producto con alta dosis de planta medicinal. De ellos, un 61,5% no lo habían comunicado a su médico





(Eisenberg DM et al 1998). En Reino Unido, de 515 pacientes que usan productos de plantas medicinales, el 26 % acudiría al médico por una reacción adversa a un medicamento convencional, pero no lo haría si el mismo efecto lo produjera una planta medicinal (Barnes J et al 1998). 2) Los facultativos rara vez preguntan al paciente al respecto (Vickers KA et al 2006)<sup>106</sup>. De manera que el resultado final es que, por ejemplo, el sistema de vigilancia de EEUU sólo detecta el 1% de los casos de toxicidad por plantas medicinales (OIG 2001).

Los datos de Reino Unido ayudan a comprender la magnitud del problema de la ausencia de informes de toxicidad por MHC. En ese país existen unas 3000 tiendas/clínicas que ofrecen tratamientos de MHC (Shaw D, 2010), lo que rinde un volumen de consumo suficientemente alto para generar estadísticas sobre los riesgos de la MHC. Sin embargo, el sistema de recogida de informes espontáneos sobre efectos adversos de la medicación recibe solo unos 100 debidos a plantas (de un total de unos 20.000 informes anuales). Ello que implica que en muchos casos el consumidor fitoterapia no informa de efectos adversos porque tiene confianza en su eficacia y seguridad y no asocia el consumo de plantas medicinales (incluida MHC) a su malestar (Shaw D et al, 2012).

Y, lo que es peor, se suele aducir ese bajo número de informes de toxicidad de la MHC como demostración de su seguridad frente a la medicación ortodoxa. La verdadera dimensión del riesgo del consumo de MHC la dan los casos graves documentados en Reino Unido: i) Una paciente de 49 años, que acude al médico refiriendo dolores de cabeza, y presenta hipertensión arterial. No consume más medicación que unas hierbas chinas en forma de té, prescritas para el eczema, y que lleva tomando dos años. Se produce un rápido progreso del fallo renal, y tres años después se le transplanta un riñón. ii) Otra mujer de 57 años, también en la última etapa de fallo renal, había consumido las mismas hierbas durante 6 años. Entró en tratamiento con hemodiálisis, y se la puso en lista de espera de un transplante (Lord GM et al, 1999). iii) Un hombre de 32 años murió tras ingerir una MHC, "eternal life" probablemente por la toxicidad de uno de sus componentes *Dictamnus dasycarpus*, (Vautier G, Spiller RC, 1995 ) y otro hombre de 27 años, diabético insulino-dependiente, desarrolló ictericia, tras dos semanas de consumo de la misma mezcla de plantas (Sanders et al 1995). iv) En un estudio de 58 posibles casos de hepatotoxicidad por MHC (informes de no solo de Reino Unido sino también de EEUU y Nueva Zelanda) se confirmó la implicación de la MHC en 40 de ellos. Las diferentes

---

<sup>106</sup> Incluso en China, se empezaron a registrar las reacciones tóxicas a MHC en 1998, y no se recogieron un número de informes significativos hasta 2008. (Zhang et al, 2012).

MHC se prescribieron para dolencias como eczema, psoriasis, dolor, e hipertensión. Los pacientes desarrollaron hepatitis, ictericia y fallo hepático; 3 pacientes murieron (Shaw D, 2010). Finalmente, como dato estimativo de la toxicidad aguda real, un 8.5% de un total de 1263 pacientes tratados con MHC en Reino Unido presentaron una elevación de ALT (Firenzuoli et al 2006). Y también: un estudio piloto realizado en este país con médicos de MTC indica que un 14% de sus pacientes presentaron casos de reacciones tóxicas en un periodo de estudio de 4 semanas (MacPherson H, Liu B, 2005).

Otro problema importante que impide determinar el auténtico riesgo de la toxicidad por MHC es la ausencia casi total de estudios de toxicidad crónica. Por ejemplo, en Francia se encontró en los años 90 que el uso prolongado del *Teucrium chamaedrys*, que ha venido usándose durante siglos en MHC como una planta segura, produce hepatotoxicidad (Larrey et al 1992). Incluso conociendo el consumo, no siempre sería fácil asociarlo con la aparición de algún efecto secundario o indeseable, ni con la posibilidad de interacciones con medicamentos convencionales. Por ello no es posible conocer la verdadera prevalencia de estos sucesos (Bensoussan A et al, 2002). De manera que el auténtico riesgo de la toxicidad por MHC podría haber sido subestimado de forma importante no solo en Occidente sino también en China.

Teniendo en cuenta la información precedente, sugerimos que la prevalencia de la toxicidad por MHC en España puede ser bastante mayor de lo que sugieren las escasas referencias del Instituto Nacional de Toxicología. Las medidas legales para proteger al consumidor son mínimas: ni tan siquiera contamos con una lista de plantas de venta prohibida o restringida por su toxicidad<sup>107</sup>, ya que las únicas plantas ilegales en España son aquéllas que tengan en su composición sustancias prohibidas por la JIFE (lista I) (JIFE, 2011)<sup>108</sup>.

---

<sup>107</sup> La Ley del medicamento 25/90 dedica el art. 42 a las plantas medicinales. Contempla en el apartado segundo que el Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá una lista de plantas cuya venta al público estará restringida o prohibida por razón de su toxicidad. En el 2004 se crea esa lista de 197 plantas. Sin embargo 29 de junio del año 2005 (17 meses después) fue anulada por sentencia de la sección cuarta de la sala de lo contencioso administrativo de la Audiencia Nacional (AESAN, 2009). Asimismo, la Orden de 3 de octubre de 1973, por la que se establece el Registro para preparados a base de especies vegetales Medicinales, fue derogada por la disposición derogatoria única del Real Decreto 1345/2007, de 11 octubre.

<sup>108</sup> El artículo 368 del código penal incluye como delito penal "todos los actos que supongan cultivo, fabricación, venta, transmisión o donación de alguna sustancia considerada como droga, así como el transporte y la mera tenencia de esa droga si se realizan con finalidad ulterior de tráfico. El cultivo dirigido exclusivamente a proveer de droga para su consumo al propio cultivador resulta no punible. Las sanciones varían en función del tipo de droga, diferenciando entre "sustancias que causan grave daño a la salud", y drogas "blandas". Sin embargo en el código penal no se enumera ninguna sustancia en concreto así que se recurre a



De lo expuesto en este apartado se deduce la necesidad de reforzar el sistema de vigilancia español de manera que permita cuantificar la magnitud real de los accidentes relacionados con el consumo de fitoterapia en general y de MHC en particular. Para ello es importante concienciar al consumidor y al personal sanitario de que este consumo tiene un riesgo, lo que facilitará que se notifiquen dichos casos gracias a considerar que podrían deberse al consumo de MHC. Por otra parte, los riesgos asociados al consumo de MHC deberían tenerse en cuenta a la hora de su regulación legal, aspecto que tratamos en el siguiente apartado.

## 4. Consumo de MHC y su regulación

Según hemos constatado en esta Tesis, no existen datos fiables de consumo de MHC en países europeos. Sin embargo, podemos hacer algunas deducciones que arrojan algo de luz al respecto. Según datos de la OMS del periodo 2002-2005 (OMS, 2012a) el porcentaje de población que utiliza la MCA al menos una vez al año es de un 48% en Australia, un 70% en Bélgica, un 75% en Francia, un 38% en Canadá y un 42% en EEUU. Estos datos indican la gran disposición de los consumidores a buscar formas alternativas de terapia (particularmente cuando se trata de enfermedades de difícil tratamiento por la medicina alopática), entre las que se encuentra la MHC (Cheung F, 2011). Si además tenemos en cuenta que el gasto europeo anual en PABPM se sitúa en torno a los 6 billones de euros (CBI, 2012a) y que hay un constante incremento de su consumo en países occidentales (De Smet PA, 2002; Fisher P, Ward A, 1994; Barnes J, 1999; Eisenber DM, 1998), es de suponer que el gasto en MHC en los países europeos (España presumiblemente incluida<sup>109</sup>) esté aumentando. Abunda más en este sentido el hecho que en 2010, las

---

listas del S.I.F.E u otros listados internacionales como Convenio Único sobre estupefacientes, de 30 de setiembre de 1961, ratificado por España el 3 de setiembre de 1.966 que incluye cuatro listas de sustancias. Estos listados van siendo actualizados. La OMS tiene publicada en Diciembre de 2004 una LISTA AMARILLA, dónde de conformidad a este Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes y el Protocolo del 25 de marzo de 1972 de Modificación de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes. Contiene la lista de estupefacientes actualmente sujetos a fiscalización internacional (Herrero S, 2000).

<sup>109</sup> Un dato significativo es que España presenta una balanza comercial negativa con la UE y el resto de países en el comercio exterior de plantas medicinales. La estadística aduanera desgraciadamente no distingue las plantas aromáticas, las esencias y los derivados de plantas medicinales que se encuadran en la posición arancelaria -1211-. Este balance negativo se ha incrementado en el año 2005 hasta llegar a los 17,5 millones de euros negativos, lo que probablemente refleja un importante aumento del consumo nacional (Cheun F, 2011).

exportaciones de productos de MTC a Europa fueron 2000 millones de dólares y que esa cantidad va aumentando un 10% cada año (Cheung F, 2011).

En definitiva, aún sin tener datos del consumo real de MHC en España, los indicadores analizados sugieren una tendencia al aumento. En la presente Tesis hemos hallado que, de los 502 MABPs registrados en España en 2011 solo quedaron 48 MTABPs tras la implantación de la nueva normativa. Y ello, pese a que es muy probable que la mayoría de los 454 MABPs definitivamente desaparecidos como medicamentos cumplieren el requisito de uso tradicional, que les exime demostrar eficacia en un EC<sup>110</sup>. Así pues, las empresas comercializadoras de MHC han elegido otras opciones de legalización ante las dificultades para lograr el registro como MTABP. Como hemos visto en la sección de Resultados, la MHC se comercializa en España como alimento o cosmético pese a tratarse de un material farmacológicamente activo. Cuando se ha tratado de poner fin a situaciones parecidas, el resultado final ha sido negativo. Veamos un ejemplo: en diversos escritos remitidos en 2004 a los servicios competentes de la Comisión de las Comunidades Europeas, tres empresas españolas, Ynsadiet, S.A., Laboratorios Tregor, S.L., y Laboratorios Taxón, S.L., denunciaron a la AEMPS por la retirada del mercado español más de 200 productos. La AEMPS había estimado que se trataba de medicamentos carentes de autorización de comercialización, a pesar su comercializaban legalmente en otros Estados miembros como CA o productos dietéticos. En 2005 y 2006, la Comisión recibió nuevas denuncias por el mismo motivo. Según estas denuncias, la calificación de medicamentos aplicada por la AEMPS a los productos retirados del mercado se había basado frecuentemente en que su composición incluía plantas medicinales que no figuraban en el anexo de la Orden de 1973. El tribunal de Justicia Europeo, en aras de la libre circulación de mercancías en la UE <sup>111,112</sup>, en sentencia de 5 de Marzo de 2009, condenó al reino de España por la retirada de estos 200 PABPM, y por no notificar dicho hecho.

---

<sup>110</sup> En Alemania, (el mayor consumidor, importador y productor de plantas medicinales en la UE) existían 200 medicamentos elaborados a base de plantas medicinales. Tras la aplicación de la nueva directiva europea solamente han quedado 90 (CBI, 2012b). Estos datos sugieren que la implantación de la nueva normativa ha debido precipitar en toda la UE la salida del control sanitario de la MHC (en los países donde existiese) y otros productos fitoterápicos.

<sup>111</sup> Según El RD 1345/2007, si ya ha sido registrado como tal en otro Estado miembro se aplicará el procedimiento de reconocimiento mutuo, siempre que se haya publicado una monografía comunitaria de la planta medicinal de uso tradicional, o el MTABP esté compuesto por sustancias, preparados o combinaciones de estos que figuren en la lista elaborada por el Comité de Medicamentos de Plantas de la Agencia Europea de Medicamentos y publicada por la Comisión Europea.

<sup>112</sup> El artículo 16d de la Directiva 2004/24/EC reseña que el reconocimiento mutuo se aplicará a los productos registrados si están incluidos en las monografías Comunitarias si el ingrediente



Solo hemos encontrado un caso donde este tipo de iniciativas como las de la AEMPS ha tenido éxito: las píldoras de Dantonic® (también conocidas como T89<sup>113</sup>). Es una versión moderna de una MHC para el tratamiento de la angina de pecho crónica y estable, aprobada por la SFDA en 1993, y desde entonces usada por más de 10,000,000 pacientes en todo el mundo<sup>114</sup> (NIH, 2012). Actualmente (desde Julio 2012) existe un EC en fase III<sup>115</sup>, y si resulta exitoso, puede convertirse en el primer MHC aprobado por la FDA en EEUU. Sin embargo, accedió a la UE mediante su comercialización legal en Holanda como CA (Fan TP et al, 2012) (el reconocimiento mutuo obliga a su autorización como CA en cualquier otro país de la UE). La agencia sueca del medicamento informó que el producto, desde su punto de vista, debía ser clasificado como un medicamento debido a que; i) no podían encontrar que los ingredientes hubieran sido usados en Europa como alimentos, ii) encontraron muchas publicaciones que mostraban que los ingredientes tenían actividad farmacológica iii) las monografías de la Farmacopea China mostraban que el producto tenía fines medicinales. El producto fue finalmente clasificado por la UE como una medicina en China, pero a la vez no puede ser registrado como un MTABP, ya que no cumple el requisito de los 15 años de uso tradicional en la UE.

Por otra parte el RD 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los CA y que transpone a nuestro ordenamiento jurídico la Directiva 2002/46/CE, únicamente enumera cantidades de vitaminas y minerales en su anexo II. Tampoco existe en España ni en la UE, ningún listado armonizado y actualizado de plantas autorizadas para ser utilizadas como ingredientes en los CA. Estas carencias no las cubrirá el plan LIBRA (Level of Intake, Benefif and Risk Assesement) europeo (LIBRA, 2012), que cuenta con 9 grupos de trabajo, ya que su objetivo no es generar este tipo de listas sino reunir en una base de datos todos los datos disponibles en la actualidad sobre plantas en CA (nivel de ingesta, riesgos, beneficios, efectos adversos, percepción por los operadores y los consumidores, controles...). Tampoco las cubre la lista de especies estudiadas o en proceso de estudio de la EMA (EMA, 2012), ni la Guía de la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, 2010) para la evaluación de las plantas usadas en los CA ni su compendio de ingredientes botánicos que contienen sustancias tóxicas, adictivas, psicotrópicas u otras sustancias que pueden ser motivo de preocupación (de hecho, la inclusión de una planta en este compendio, no implica

---

a base de plantas está registrado en las listas comunitarias y que los estados miembros deben tener en cuenta los registros de otros estados miembros.

<sup>113</sup> T89 contiene como principios activos la raíz de *Salvia miltiorrhiza*, la raíz de *Panax notoginseng* y el *Borneolum syntheticum* como excipiente.

<sup>114</sup> Este producto también se comercializa en Rusia, Corea del sur, Mongolia, Singapur, Vietnam y Sudáfrica Africa.

<sup>115</sup> Doble ciego, randomizado, internacional, multi-centro y controlado con placebo.

que no es segura para su uso en CA) (EFSA 2009)<sup>116</sup>. Además existe la complicación añadida de que podrá existir en muchos casos una dualidad, es decir, se podrán utilizar en ambos sectores, dependiendo de las condiciones, fundamentalmente el nivel de principios activos y el efecto sobre la homeostasis: efecto fisiológico o efecto terapéutico. Una manera de evitar casos como los expuestos sería tener un catálogo de plantas, dónde estén clasificadas como medicamentos, como cosméticos o como alimentos, en función de la dosis y las condiciones de uso. Sin embargo, en España no contamos con ningún listado de este tipo *actualizado*.

Las deficiencias para la regulación eficaz de la MHC en España son particularmente preocupantes en lo referente a la compra de MHC por Internet, y esto puede llegar a convertirse en un problema sanitario de primer orden. Por poner un ejemplo, a pesar de las alertas emitidas por las agencias competentes de los diversos países, incluida España (AEMPS, 2000), prohibiendo la venta, suministro e importación de las especies vegetales del género *Aristolochia* o sus derivados galénicos, existe constancia de que en EEUU, por ejemplo, existían páginas web de empresas que vendían compuestos que contienen ácidos aristolóquicos (Gold LS, Slone TH, 2003). Otro problema que hemos detectado en las páginas web de MHC es que, en muchos casos, las diferentes preparaciones ofertadas vienen ilegalmente acompañadas de una descripción de propiedades terapéuticas y de indicaciones para tratar situaciones patológicas concretas.

La venta en la red de productos modificados a partir de PC-SPES<sup>117</sup> es un caso emblemático que, por sus implicaciones, describimos a continuación. PC-SPES es un tratamiento de la empresa californiana BotanicLab of Brea (Reynolds T, 2002) para el cáncer de próstata<sup>118</sup>. Se modificaron los ingredientes de una fórmula que ya se usaba en China para tratar los problemas urológicos. El coste mensual del

---

<sup>116</sup> Este compendio enumera en orden alfabético ingredientes botánicos sin emitir ningún tipo de juicio sobre si es adecuado o no para uso alimentario en Europa. Sin perjuicio del marco legal existente, el compendio no tiene estatus legal y no puede ser usado para apoyar o refutar cualquier desacuerdo respecto al estatus legal de una sustancia.

<sup>117</sup> PC por Cáncer y spes, raíz latina de esperanza (Sovak M et al, 2002). Definida por una combinación de 8 hierbas, (*Chrysanthemum*, *Isatis*, *Licorice*, *Ganoderma lucidum*, *Panax pseudoginseng*, *Robdosia rubescens*, *Saw Palmetto* y *Scutellaria*) y usada para el tratamiento del cáncer de próstata.

<sup>118</sup> El cáncer de próstata es la tercera causa de muerte en hombres entre los 60 y 79 años y el segundo en hombres mayores de 80 (Jemal A et al, 2009). Se estimó que en 2009 en EEUU que cada año hay unos 192.280 nuevos casos de cáncer de próstata (25% de todos los tipos de cáncer de hombre) y 27.360 muertes son debidas al cáncer de próstata (9,35% de todos los tipos de cáncer que produjeron muerte en hombres). El tratamiento consiste, en los estadios T1 y T2, en radioterapia, (que puede ser externa o braquiterapia) o cirugía (Moran BJ et al 2011). En pacientes ancianos se usan tratamientos hormonales (Bloqueo androgénico, con análogos de la LHRH o antiandrogénicos esteroideos o puros), y en estadios T3, radioterapia y tratamiento hormonal (Myklak M, Wilson S, 2011).



tratamiento era superior en 325-486 dólares al del tratamiento con dietilestilbestrol (DES) (Ades T et al, 2001). En 1996, se realizó un estudio piloto (en pacientes en los que había fallado la terapéutica habitual, y por lo tanto tenían pocas opciones) en el que resultó un 50% de tasa de respuesta, medido por reducción del dolor y de los niveles de PSA. Sin embargo, los pacientes empezaron a mostrar los signos típicos de los tratamientos con estrógenos. El análisis de los componentes activos de PC-SPES encontró que, aparte de los productos naturales, tenía contaminación por DES, warfarina e indometacina (Sovak M, 2002). Los fabricantes alegaron que los lotes que no estaban contaminados con DES funcionaban igual de bien y que, incluso los lotes contaminados, tenían menos dosis de contaminantes de las necesarias para que fueran terapéuticas. Aunque la fuente de la contaminación de los productos comercializados por BotanicLabs no ha sido determinada, se ha especulado que fue originada en la planta dónde se manufacturó en China (Reynolds T, 2002). Finalmente, PC-SPES fue retirado del mercado por la FDA, pero en su lugar aparecieron PC-HOPE, PC-CARE<sup>119</sup> y PC-PLUS. Estas variantes de PC-SPES pueden obtenerse por Internet en envases de 60-90 comprimidos a 95€-135€ más gastos de envío (y, por tanto, pueden comprarse desde España). Por ejemplo, en el laboratorio holandés Real Better Life (<http://www.rblife.com/prosta-eng.htm>).

El caso del PC-SPES no es excepcional. De 2609 muestras recogidas de plantas medicinales en ocho hospitales en Taiwán 23,7 % contenían adulterantes, casi siempre analgésicos, antiinflamatorios y diuréticos (Huang WF et al, 1997). En 2009, las autoridades reguladoras de Hong Kong, Singapur, Canadá, EEUU y Reino Unido realizaron al menos 30 alertas acerca de productos adulterados (Shaw D, 2010). Por ejemplo, con codeína en las MHC contra la tos, o con fenilbutazona, ácido mefenámico y diazepam en las MHC para la artritis (Ergil KV et al, 2002; Gertner E et al, 1995).

---

<sup>119</sup> PC-CARE es un producto muy parecido a PC-SPES y producido en condiciones que dicen garantizar el que no puede ser contaminado con otros medicamentos. El fabricante recomienda la ingesta para PC-CARE de 3 tabletas al día y para PC-HOPE comenzar con de 2 a 6 y luego reducirlas de manera gradual. Según PubMed, la mezcla "Proprietary" es 960 mg, Reishi 4:1 Extracto de *Ganoderma Lucidum*, 4:1 Extracto de *Scutellaria Baicalensis*, extracto de *Rabdosia Rubescens* 5:1 (hoja), 4:1 Extracto de *Isatis Indigotica* (hoja), extracto de *Chrysanthemum* 4:1 *Dendranthema Morifolium*, extracto de *Serenoa repens* (25 to), extracto y aceite de *Secale Cereale* (extracto de Polen), extracto de raíz de regaliz (*Glycyrrhiza Glabra*). No contiene: Levaduras, trigo, maíz, leche, huevos, soja, gluten, conservantes, saborizantes y colorantes, azúcares, almidón. Otros ingredientes: Estearato de Magnesio. PC-PLUS también es llamado Prostatol y contiene calcio, regrestrol, *Sereno Repens*, quercetina, magnesio, ginseng, y resveratrol.

En definitiva: las adulteraciones, la asignación ilegal de propiedades terapéuticas y la inclusión de plantas tóxicas son las razones de peso que aconsejan mejorar el control de la oferta de MHC vía web.

Desde el punto de vista de la venta en establecimientos, quizá el principal problema que se plantea en España es que el control de calidad legalmente exigible a la MHC no es tan riguroso como el que debería aplicarse a productos con fuerte actividad farmacológica en numerosos casos, así como con posibilidad real de ser adulterados con medicamentos. Nuestro estudio también sugiere que la asignación ilegal de propiedades terapéuticas de la medicina convencional a la MHC es frecuente. A nuestro juicio el modelo legal australiano resuelve adecuadamente los aspectos de la calidad e indicaciones terapéuticas de la MHC y es por ello que lo comentamos a continuación. En Australia las "Medicinas complementarias"<sup>120</sup> están reguladas por "The Therapeutic Goods Act" desde 1989, y sus indicaciones terapéuticas deben estar relacionadas con el mantenimiento de la salud, mejora de la salud, o mejorar condiciones limitantes no graves. Todos los productos medicinales que son importados, suministrados o exportados de Australia, deben ser incluidos en una base de datos "The Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG)" (TGA, 2012), antes de ser comercializadas, y donde son clasificadas según como "Listed", si son de bajo riesgo, o como "Registered Medicines" si son de alto riesgo.

La mayoría de las plantas medicinales<sup>121</sup> son consideradas "Listed", y La Therapeutic Goods Administration (TGA) no se encarga de su evaluación, sino que son los promotores<sup>122</sup> los que certifican la eficacia en base a su uso tradicional<sup>123</sup>. Si

---

<sup>120</sup> Los productos que contienen hierbas, vitaminas, minerales, complementos nutricionales, medicinas homeopáticas, y ciertos productos de aromaterapia.

<sup>121</sup> Cuando la documentación es considerada insuficiente, o existen sospechas de efectos secundarios difíciles de detectar en la población, la seguridad deberá ser demostrada por medio de otros estudios (Inmunotoxicidad, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, o estudios de carcinogénesis).

<sup>122</sup> Los promotores garantizan la parte de la planta usada y cualquier proceso relacionado con su manufactura, incluidos los procesos galénicos. Si un ingrediente a base de plantas es estandarizado, los promotores deben aportar documentación de cómo se ha logrado la estandarización. Los datos de la naturaleza química de los componentes activos, y datos para garantizar la estabilidad final del producto son requeridos, aunque la TGA ha adoptado una aproximación pragmática para los análisis de estabilidad de las medicinas complementarias multicomponentes, reconociendo las dificultades técnicas asociadas, ya considera aceptable la monitorización de cambios físicos y cambios en el perfil cromatográfico del producto.

<sup>123</sup> Cuando las declaraciones terapéuticas se hacen de un preparado herbal no preparado, cultivado o recolectado por los métodos tradicionales, se exigirá documentación que acredite su equivalencia al preparado original. Si son equivalentes, no se requerirá más evidencias clínicas de su eficacia. Las nuevas formulaciones deben demostrar que; cada ingrediente herbal, y cada principio activo contribuye al propósito terapéutico (TGA, 2012) que los ingredientes son química, farmacológica y terapéuticamente compatibles, que se encuentran en las dosis efectivas, y que el cociente riesgo/beneficio es aceptable





no se considera suficiente, se podrán requerir más evidencias clínicas. La seguridad se establece en función de la literatura publicada, o por datos originales, como cualquier estudio toxicológico realizado, en qué tipo de pacientes estarán contraindicados y archivos que recojan efectos deletéreos derivados de su uso tradicional.

Sería deseable que en la UE (y, por ende, en España), se modificase la legislación sobre MHC (y otros PABPM) para contemplar su estatus como MCA como ha hecho Australia. Ello facilitaría el control sanitario de estos productos, en lugar de favorecer que se comercialicen siguiendo vías menos exigentes en su necesario control sanitario. Esta sugerencia no es realmente inasumible para las empresas comercializadoras chinas de MHC: en 2004, el valor de las importaciones de la UE en plantas medicinales fueron 375 millones de euros, en extractos y savias 101 millones, y en alcaloides vegetales 521 millones. De estas importaciones de plantas, extractos y savia de la UE, el 75% provenía de China y Madagascar. China suministra asimismo el 36% de los alcaloides que los países desarrollados necesitan (CBI, 2012a). Por lo tanto, la UE ya importa productos herbales de China, y estos productos superan todos los exigentes requisitos legales para llegar a convertirse en un medicamento. Por lo tanto, la mayoría de esas materias primas podrían ser empleadas para la fabricación de MTABP.

La prescripción de MHC en España es otra fuente potencial de problemas. La MHC, forma parte de todo un sistema alternativo de medicina: la MTC, que idealmente requiere que sea prescrita por médicos formados especialmente en esta disciplina, como es el caso de China. En España, el RD 1277/2003 establece que es un médico el único responsable de la realización de tratamientos no convencionales de enfermedades por medio de medicina naturista o con medicamentos homeopáticos o mediante técnicas de estimulación periférica con agujas u otros que demuestren su eficacia y su seguridad. De esta manera no se reconocen los títulos de médicos en MTC y la MHC sólo puede ser prescrita por un Licenciado en Medicina y Cirugía. Sin embargo, el RD 1277/2003 presenta importantes resquicios legales. Por ejemplo, la MTC no se trata (a excepción de la acupuntura) de una práctica sanitaria reconocida<sup>124</sup>, y ello implica que no es necesario que sea impartida en un

---

<sup>124</sup> El Ministerio de Educación y Ciencia español considera los estudios de medicina china y acupuntura como no homologados y como tales no tienen un reconocimiento oficial, aunque se encuentren avalados por universidades extranjeras.

centro sanitario, ni por un médico (porque no se diagnostican enfermedades, sino síndromes de MTC)<sup>125</sup>.

En definitiva, el sistema legal actual no asegura que el ciudadano europeo consuma MHC en las condiciones de calidad que estos productos requieren y bajo el control de profesionales sanitarios debidamente cualificados. En el futuro deberían considerarse reformas legales que contemplen la mejora de estos aspectos.

---

<sup>125</sup> Cataluña intentó regular las terapias alternativas y naturales en el 2007. El Decreto 31/2007 de 30 de enero de la Generalitat de Cataluña, establecía tres categorías de terapias naturales (una de ellas la MTC) y consideraba que podían ser aplicadas por personal sanitario y por prácticos en las terapias naturales. Estos últimos siempre y cuando acrediten disponer de unos mínimos conocimientos específicos, que tienen que ser objeto de aprobación por parte de la Administración sanitaria. En junio de 2009 el Tribunal Superior de Justicia de Catalunya anuló el decreto por considerarlo disconforme con el ordenamiento jurídico al reconocer el ejercicio de actividades materialmente sanitarias a profesionales no sanitarios, en establecimientos no sanitarios. De acuerdo con esa sentencia, la normativa autonómica no puede encomendar actuaciones sanitarias a profesionales no sanitarios, "ni reconocer unidades sanitarias sin el requisito del profesional sanitario licenciado que sea el responsable"

## **6. Conclusiones**





1. La investigación en medicina herbal china ha sido particularmente activa en los últimos años, concede la debida relevancia a los modelos animales de enfermedad y ha reducido significativamente la publicación en chino en favor del inglés. Pese a ello, no ha logrado trascender fuera del ámbito de la cultura china, ya que la inmensa mayoría de los investigadores pertenecen a dicho ámbito.

2. La investigación en medicina herbal china adolece frecuentemente de importantes problemas metodológicos (en parte debidos a la propia complejidad de esta medicina), que dificultan su reproducibilidad y la obtención de conclusiones válidas. Es particularmente preocupante la mala estandarización de las preparaciones.

3. Aunque algunos de los trabajos adecuadamente realizados presentan evidencias sobre el efecto beneficioso de la medicina herbal china, consideramos que los datos aportados, no constituyen pruebas firmes de eficacia. No es de esperar que se presenten suficientes pruebas a corto o medio plazo, porque en China la mayoría de la medicina herbal tradicional está eximida de demostrar su eficacia en un ensayo clínico.

4. En toda la UE, la magnitud real del consumo de medicina herbal china y de las reacciones adversas asociadas al mismo es desconocida. Sin embargo, los indicadores indirectos sugieren un continuo aumento del consumo del que cabe esperar el consiguiente incremento de reacciones adversas a la medicina herbal china.

5. La legislación actual dificulta que la medicina herbal china se registre como medicamento y potencia su comercialización como cosmético o alimento, vías menos exigentes en el control de estos productos farmacológicamente activos. Sin embargo, la medicina herbal china mantiene ante el público español su estatus como medicamento, ya que en muchos casos anuncia de forma ilegal propiedades terapéuticas o saludables.

6. Los datos disponibles, si bien indican que la medicina herbal china es más segura que la medicina alopática y menos que la fitoterapia convencional, no permiten conocer la prevalencia de la toxicidad por medicina herbal china en la UE.

7. El marco legal europeo debería ser modificado para que la medicina herbal china llegue al ciudadano tras un control de calidad más adecuado a sus riesgos y sea prescrita y dispensada por profesionales sanitarios, que deberán asegurar además el registro de cualquier reacción adversa.

## 7. Bibliografía







- [Adams D, Wu T, Yang X, Tai S, Vohra S](#). Traditional Chinese medicinal herbs for the treatment of idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (7): CD006348. DOI: 10.1002/14651858.CD006348.pub2.
- [Ades T, Gansler T, Miller M, Rosenthal DS](#). PC-SPES: current evidence and remaining questions. *CA Cancer J Clin*. 2001; 51: 199-204.
- [AEMPS \(2000\)](#). [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios](#) (División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia). Nota informativa: Neuropatía irreversible por utilización de especies vegetales de *Aristolochia* spp 7 de Julio. (Sitio de Internet). Disponible en <http://www.sefh.es/alertas/alertas11.htm>. Fecha última consulta: Mayo de 2012.
- [AEMPS \(2011\)](#). [Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios](#). Nota informativa; Regulación de los medicamentos tradicionales a base de plantas: finalización del plazo de adecuación de los productos del registro especial de plantas medicinales. (Sitio de Internet). Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medPlantas/2011/NI-MUH\\_06-2011\\_plantasMed.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medPlantas/2011/NI-MUH_06-2011_plantasMed.htm). Fecha última consulta: Julio 2012.
- [AESAN \(2009\)](#). [Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición](#). Sentencia del tribunal de justicia de 5 de marzo de 2009. (Sitio de Internet). Disponible en: [http://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/legislacion/Sentencia\\_C8807\\_Com\\_vs\\_Espana\\_reconocimiento\\_mutuo.pdf](http://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/legislacion/Sentencia_C8807_Com_vs_Espana_reconocimiento_mutuo.pdf). Fecha última consulta: Noviembre de 2011.
- [Ai-Ping L, Hong-Wei J, Cheng X, Qing-Ping L](#). Theory of traditional Chinese Medicine and Therapeutic method diseases. *World J Gastroenterol*. 2004; 10: 1854-1856.
- [Alonso MJ, Capdevila C](#). Estudio descriptivo de la dispensación de plantas medicinales (excluida MHC) en la farmacia catalana. *Revista de Plantas medicinales (excluida MHC)*. 2005; 5: 31-39.
- [Barnes J, Abbot NC, Harkness EF, Ernst E](#). Articles on complementary medicine in the mainstream medical literature: an investigation of Medline, 1966 through 1996. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 1721-1725.



- Barnes J, Mills SY, Abbott NC, Willoughby M, Ernst E. Different standards for reporting ADRs to herbal remedies and conventional OTC medicines: face to face interviews with 515 users of herbal remedies. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 45: 496-500.
- Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Report*. 2008; 10: 1-23.
- Bensky D, Clavey S, Stoger E. Chinese herbal medicine – materia medica. 3<sup>rd</sup> ed. Seattle: Eastland Press Inc. 2004; pp 74–75, 732–733.
- Bensoussan A, Myers SP, Drew AK, Whyte IM, Dawson AH. Development of a Chinese herbal medicine toxicology database. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40: 159-167.
- Bent S, Ko R. Commonly used herbal medicines in the United States: a review. *Am J Med*. 2004; 116: 478-485.
- Bonham M, Galkin A, Montgomery B, Stahl W, Agus D, Nelson PS. Effects of the herbal extract PC-SPES on microtubule dynamics and paclitaxel-mediated prostate tumor growth inhibition. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 1641-1647.
- Brent J. Three New Herbal Hepatotoxic Syndromes. *Clin Toxicol*. 1999; 37: 715-719.
- But PP. Herbal poisoning caused by adulterants or erroneous substitutes. *J Trop Med Hyg*. 1994; 97: 371-374.
- Cao W, Liu W, Wu T, Zhong D, Liu G. Dengzhanhua preparations for acute cerebral infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (4): CD005568. DOI: 10.1002/14651858.CD005568.pub2.
- CBI (2012a). Ministry of Foreign Affairs of the Netherlands. Market Survey: The natural ingredients for pharmaceuticals market in the EU. (Sitio de Internet) Disponible en: <http://www.cbi.nl/marketinfo>. Fecha última consulta: Mayo 2012.
- CBI (2012b). Ministry of Foreign Affairs of the Netherlands. Saps and extracts for pharmaceuticals: trends and segments. (Sitio de Internet) Disponible en: [http://www.cbi.eu/marketinfo/cbi/docs/saps\\_and\\_extractts\\_for\\_pharmaceuticals\\_trends\\_and\\_segments](http://www.cbi.eu/marketinfo/cbi/docs/saps_and_extractts_for_pharmaceuticals_trends_and_segments). Fecha última consulta: Octubre 2012.



- [CEACCU \(2012\). Confederación Española de Organizaciones de Amas de Casa, Consumidores y Usuarios.](#) (Sitio de Internet) Disponible en: <http://www.ceaccu.org/notas-de-prensa/ceaccu-detecta-complementos-alimenticios-remedios-cancer>. Fecha última consulta: Octubre 2012.
- [CGCOF \(2006\). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.](#) Punto Farmacológico nº 45. Mercado Farmacéutico de medicamentos a base de plantas medicinales. (Sitio de Internet). Disponible en: [http://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/monograficosprof/Documents/pto\\_fcologico45.pdf](http://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/monograficosprof/Documents/pto_fcologico45.pdf). Fecha última consulta: Octubre 2010.
- [CGCOF \(2012\). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.](#) Bot Plus Web. (Sitio de Internet). Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com>. Fecha última consulta: Mayo de 2012.
- [Chan K.](#) Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines. *Chemosphere*. 2003; 52: 1361-1371.
- [Chan K.](#) Chinese medicinal materials and their interface with Western medical concepts. *J Ethnopharmacol*. 2005; 96: 1-8.
- [Chan TY.](#) Aconite poisoning. *Clin Toxicol*. 2009; 47: 279–285.
- [Chan TY, Chan JC, Tomlinson B, Critchley JA.](#) Chinese herbal medicines revisited: a Hong Kong Perspective. *Lancet*. 1993; 342: 1532-1534.
- [Charatan F.](#) Ephedra supplement may have contributed to sportsman's death. *BMJ*. 2003; 326: 464-468.
- [Chau W, Ross R, Li JY, Yong TY, Klebe S, Barbara JA.](#) Nephropathy associated with use of a Chinese herbal product containing aristolochic acid. *Med J Aust*. 2011; 194: 367-368.
- [Chen XY, Wu TX, Liu GJ, Wang Q, Zheng J, Wei J, Ni J, Zhou LK, Duan X, Qiao JQ.](#) Chinese medicinal herbs for influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4): CD004559. DOI: 10.1002/14651858.CD004559.pub3.



- Cheng CW, Bian ZX, Li YP, Moher D, Wu TX, Dagenais S, Li J, Li TQ. Transparently reporting adverse effects of traditional Chinese medicine interventions in randomized controlled trials. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2008; 6: 881-886.
- Cheung F. TCM: Made in China. *Nature*. 2011; 480: S82-83.
- Clark RF, Goate AM. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1993; 50: 1164-1172.
- Clarke M. Can you believe what you read in the papers?. *Trials*. 2009; 10: 55. doi:10.1186/1745-6215-10-55.
- Cosyns JP. Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. *Drug Saf*. 2003; 26: 33-48.
- Cyranoski D. China rushes through major funding system. *Nature*. 2008; 455: 142-147.
- De Smet PA. Herbal remedies. *N Engl J Med*. 2002; 347: 2046-2056.
- Dengfeng W, Taixiang W, Lina H, Marjoribanks J, Guanjian L, Haijun J, Ying S, Jing Z. Chinese herbal medicines in the treatment of ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4): CD006224. DOI: 10.1002/14651858.CD006224.pub2.
- Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, Ménard JF, Bercoff E. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc*. 1996; 4: 944-948.
- Duan X, Zhou L, Wu T, Liu G, Qiao J, Wei J, Ni J, Zheng J, Chen X, Wang Q. Chinese herbal medicine suxiao jiuxin wan for angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1): CD004473. DOI: 10.1002/14651858.CD004473.pub2.
- EFSA (2009). **European Food Safety Authority**. EFSA Compendium of botanicals that have been reported to contain toxic, addictive, psychotropic or other substances of concern. (Sitio en Internet). Disponible en: [http://www.profitocoop.com.ar/legislacion/EFSA%20-esco\\_compendium\\_en.pdf](http://www.profitocoop.com.ar/legislacion/EFSA%20-esco_compendium_en.pdf). Fecha última consulta: Enero de 2010.



- [EFSA \(2010\). European Food Safety Authority.](#) Guía europea de seguridad alimentaria. (Sitio en Internet). Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/281r.htm>. Fecha última consulta: Diciembre 2010.
- [Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC.](#) Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA.* 1998; 280: 1569-1575.
- [EMA \(2010\). European Medicines Agency.](#) "Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal medicinal products/tradicional herbal medicinal products". (Sitio de Internet). Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003393.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003393.pdf). Fecha última consulta: Mayo 2012.
- [EMA \(2011\). European Medicines Agency.](#) Uptake of the traditional use registration scheme and implementation of the provisions of Directive 2004/24/EC in EU Member States. (Sitio de Internet). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/05/WC500106706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106706.pdf). Fecha última consulta: Octubre 2012.
- [EMA \(2012\). European Medicines Agency.](#) Herbal medicines for human use. (Sitio de Internet). Disponible en <http://www.ema.europa.eu/>. Fecha última consulta: Mayo 2012.
- [Ergil KV, Kramer EJ, Ng AT.](#) Chinese herbal medicines. *West J Med.* 2002; 176: 275-279.
- [España \(1973\). Orden 1862 de 3 de octubre de 1973,](#) por la que se establece el registro para preparados a base de especies vegetales medicinales. Derogado por disposición derogatoria única de Real Decreto número 1345/2007 de 11 de octubre.
- [España \(1983\). Real Decreto 3176/1983, de 16 noviembre,](#) por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria para elaboración, circulación y comercio de especies vegetales para infusiones de uso en alimentación.
- [España \(1990\). Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.](#) (Derogada)



- España (1997). Real Decreto 1599/1997, de 17 de octubre, sobre productos cosméticos.
- España (2003). Real Decreto 1275/2003, de 10 de octubre, relativo a los complementos alimenticios.
- España (2003). Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios.
- España (2006). Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- España (2007). Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
- España (2007). Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
- España (2009). Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios.
- España (2009). Real Decreto 1669/2009, de 6 de noviembre, por el que se modifica la norma de etiquetado sobre propiedades nutritivas de los productos alimenticios, aprobada por el Real Decreto 930/1992, de 17 de julio.
- España (2010). Real Decreto 40/2010, de 15 de enero, por el que se modifica el Real Decreto 2242/1984, de 26 de septiembre, por el que se aprueba la reglamentación técnico sanitaria para la elaboración, circulación y comercio de condimentos y especias.
- España (2010). Real Decreto 199/2010, de 26 de febrero, por el que se regula el ejercicio de la venta ambulante o no sedentaria.
- Fai CK, Qi GD, Wei DA, Chung LP. Placebo preparation for the proper clinical trial of herbal medicine-requirements, verification and quality control. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2011; 5: 169-174.



- Fan TP, Deal G, Koo HL, Rees D, Sun H, Chen S, Dou JH, Makarov, Pozharitskaya ON, Shikov AN, Kim YS, Huang YT, Chang YS, Jia W, Dias A, Wong VC, Chan K. Future development of global regulations of Chinese herbal products. *J Ethnopharmacol.* 2012; 40: 568-586.
- Firenzuoli F, Gori L, Menniti-Ippolito F. Symposium on pharmacovigilance of herbal medicines. London, March 28, 2006. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2006; 5: 117–118.
- Fisher P, Ward A. Complementary medicine in Europe. *BMJ.* 1994; 309: 107-111.
- Flower A, Liu JP, Chen S, Lewith G, Little P. Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (3): CD006568. DOI: 10.1002/14651858.CD006568.pub2.
- Gan T, Liu YD, Wang Y, Yang J. Traditional Chinese Medicine herbs for stopping bleeding from haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (10): CD006791. DOI: 10.1002/14651858.CD006791.pub2.
- Gertner E, Marshall PS, Filandrinis D, Potek AS, Smith TM. Complications resulting from the use of Chinese herbal medications containing undeclared prescription drugs. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 614-617.
- Gesler WM. Therapeutic landscapes: medical issues in light of the new cultural geography. *Soc Sci Med.* 1992; 34: 735–746.
- GOLD (2011). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2011. (Sitio de Internet). Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>. Fecha última consulta: Junio 2012.
- Gold LS, Slone TH. Aristolochic acid, an herbal carcinogen, sold on the web after FDA alert. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1576-1577.
- GP-TCM (2011). *Good Practice in Traditional Chinese Medicine*. Research in the Post-genomic Era. Handbook on good practice in the reporting of CHM experimental work. Sitio de Internet. Disponible en: <http://www.gp-tcm.org/2011/02/handbook-on-good-practice-in-the-reporting-of-chm-experimental-work/#>. Fecha última consulta: Noviembre 2011.



- Grant SJ, Bensoussan A, Chang D, Kiat H, Klupp NL, Liu JP, Li X . Chinese herbal medicines for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4): CD006690. DOI: 10.1002/14651858.CD006690.pub2.
- Haranaka K, Satomi N, Sakurai A, Haranaka R, Okada N, Kosoto H, Kobayashi M. Antitumor activities and tumor necrosis factor producibility of traditional Chinese medicines and crude drugs. *J Tradit Chin Med.* 1985; 5: 271-278.
- Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Evans DA. Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2001; 15: 169–173.
- Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123: 933-944.
- Hernando B. (2007). LIBRO BLANCO de los herbolarios y las plantas medicinales. (Sitio de Internet). Disponible en: [http://www.plantas medicinales \(excluida MHC\).net/biblioteca/pdf/260307libro.pdf](http://www.plantas medicinales (excluida MHC).net/biblioteca/pdf/260307libro.pdf). Fecha última consulta: Febrero 2012.
- Herrero S. El cannabis y sus derivados en el derecho penal español. Capítulo del libro "Monografía cannabis". Obra colectiva. Revista Adicciones. Vol. 12, suplemento 2. Palma de Mallorca, 2000.
- Huang WF, Wen KC, Hsiao ML. Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional Chinese medicines in Taiwan. *J Clin Pharmacol.* 1997; 37: 344-350.
- Huerta S, Arteaga J, Irwin R, Ikezoe T, Heber D, Koeffler H. PC-SPES inhibits colon cancer growth in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 2002; 62: 5204-5209.
- INFITO (2007). Centro de investigaciones sobre plantas medicinales. Estudio INFITO sobre el Consumo de Plantas Medicinales en España 2007. Primer análisis: Hábitos de consumo. (Sitio de Internet). Disponible en: <http://www.infito.com/>. Fecha última consulta: Mayo 2012.





- Ioset JR, Raelison GE, Hostettmann K. Detection of aristolochic acid in Chinese phytomedicines and dietary supplements used as slimming regimens. *Food Chem Toxicol.* 2003; 41: 29–36.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59: 225-249.
- Ji K, Chen J, Li M, Liu Z, Xia L, Wang C, Zhan Z, Wu X. Comments on serious anaphylaxis caused by nine Chinese herbal injections used to treat common colds and upper respiratory tract infections. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009; 2:134-138
- Jiang C, Ye D, Qiu W, Zhang X, Zhang Z, He D. Response of lymphocyte subsets and cytokines to Shenyang prescription in Sprague-Dawley rats with tongue squamous cell carcinomas induced by 4NQO. *BMC Cancer.* 2007; 7:40. Doi:10.1186/1471-2407-7-40.
- Jiang M, Yang J, Zhang C, Liu B, Chan K, Cao H, Lu A. Clinical studies with traditional Chinese medicine in the past decade and future research and development. *Planta Med.* 2010; 76: 2048-2064.
- Jiang WY. Therapeutic wisdom in traditional Chinese medicine: A perspective from modern science. *Dicov Med.* 2005; 5: 455-461.
- Jing Z, Yang X, Ismail KM, Chen X, Wu T. Chinese herbal medicine for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (1): CD006414. DOI: 10.1002/14651858.CD006414.pub2.
- JIFE (2011). *Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes.* (Sitio de Internet). Disponible en: <http://www.incb.org/incb/es/index.html>. Fecha última consulta: Noviembre de 2011.
- Jirong Y, Yang X, Wu T, Defen S, Dong B. Zhiling decoction for vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004670. DOI: 10.1002/14651858.CD004670.pub2.
- Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, Festing MFW, Cuthill IC, Fry D, Hutton J, Altman DG. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. 2009. *PLoS ONE* 4, e7824. doi:10.1371/journal.pone.0007824



- [Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG](#). Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *J Pharmacol Pharmacother*. 2010; 94-99.
- [Kolev ST, Leman P, Kite GC, Stevenson PC, Shaw D, Murray VS](#). Toxicity following accidental ingestion of Aconitum-containing Chinese remedy. *Hum Exp Toxicol*. 1996; 15: 839–842.
- [Laporte JR, Porta M, Capellà D, Frati ME](#). Voluntary reporting of adverse reactions to drugs. *Med Clin (Barc)*. 1982; 79: 287-291.
- [Larrey D, Vial T, Pawels A, Castot A, Biour M, David M](#). Hepatitis after Germander (*Teucrium chamaedrys*) administration: another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Int Med* 1992; 117: 129-132.
- [Lee MR](#). The history of Ephedra (ma-huang). *J R Coll Physicians*. 2011;41:78-84.
- [Li Q, Chen X, He L, Zhou D](#). Traditional Chinese medicine for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (3): CD006454. DOI:10.1002/14651858.CD006454.pub2.
- [Li T](#). Avoiding adverse drug reactions to Chinese medicine injections. *J Evid Based Med*. 2010; (1): 44-49.
- [Li YJ, Xu HX](#). Research progress on anti-diabetic Chinese medicines. *Zhong Yao Cai*. 2006; 29: 621-624.
- [LIBRA \(2012\)](#). [Plant Food supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk Assessment](#). (Sitio de Internet). Disponible en: <http://www.plantlibra.eu/web/node/44>. Fecha última consulta: Enero 2012.
- [Liu JP, McIntosh H, Lin H](#). Chinese medicinal herbs for asymptomatic carriers of hepatitis B virus infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (2): CD002231. DOI: 10.1002/14651858.CD002231. (a)
- [Liu JP, McIntosh H, Lin H](#). Chinese medicinal herbs for chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (1): CD001940. DOI: 10.1002/14651858.CD001940. (b)



- [Liu JP, Yang M, Du XM](#). Medicinas a base de hierbas para la miocarditis vírica (Revisión Cochrane traducida). 2008; 4 (Sitio de Internet) Disponible en: <http://www.update-software.com>. Fecha última consulta Enero 2012.
- [Liu JP, Zhang M, Wang WY, Grimsgaard S](#). Chinese herbal medicines for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD003642. DOI: 10.1002/14651858.CD003642.pub2.
- [Liu W, Song F, Liu Z, Liu S](#). The chemical study on combination taboo of Radix Aconiti and Pinellia Tuber. *Huaxue Tongbao* 2008; 7: 435–438.
- [Liu X, Zhang M, He L, Li Y](#). Chinese herbs combined with Western medicine for severe acute respiratory syndrome (SARS). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1): CD004882. DOI: 10.1002/14651858.CD004882.pub2.
- [Lord GM, Tagore R, Cook T, Gower P, Pusey CD](#). Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *The Lancet*. 1999; 354:481-482.
- [Luo H, Liu JP](#). Quality and validity of randomized controlled trials in China from the perspective of systematic reviews. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2011; 9:697-701.
- [Ma HY, Liu XB, Li N, Yang M](#). Interaction of aconitine and glycyrrhizic acid by HPLC. *Shizhen Guoyi Guoyao*. 2006; 7: 208–209.
- [MacPherson H, Liu B](#). The safety of Chinese herbal medicine: a pilot study for a national survey. *J Altern Complement Med*. 2005; 11: 617-626.
- [Marié E](#). Compendio de Medicina China: Fundamentos, Teoría y Práctica. Primera Edición. Madrid. Editorial EDAF. 1998; 10-39.
- [Moran BJ, DeRose P, Hsu IC, Abdel-Wahab M, Arterbery VE, Ciezki JP, Frank SJ, Mohler JL, Rosenthal SA, Rossi CJ Jr, Yamada Y, Merrick GS](#). ACR Appropriateness Criteria definitive external beam irradiation in stage T1 and T2 prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011; 3: 636-647.
- [Mosihuzzaman M, Choudhary MI](#). Protocols on safety, efficacy, standardization, and documentation of herbal medicine (IUPAC technical report) *Pure Appl Chem*. 2008; 80: 2195–2230.



- [MSPSI \(2011\). Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.](#) Análisis de situación de las terapias naturales. (Sitio de Internet). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/novedades/docs/analisisSituacionTNatu.pdf>. Fecha última consulta: Enero 2012.
- [Murray CJL, Lopez AD.](#) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1498-1504.
- [Myklak K, Wilson S.](#) An update on the changing indications for androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer*. 2011; 419174. doi: 10.1155/2011/419174
- [NIH \(2012\). National Institute of Health.](#) ClinicalTrials.gov. (Sitio de internet). Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/>. Fecha última consulta: Agosto de 2012.
- [Normile D.](#) The New Face of Traditional Chinese Medicine. *Science*. 2003; 299: 188-190.
- [Nortier JL, Vanherweghem JL.](#) For patients taking herbal therapy. Lessons from aristolochic acid nephropathy. *Nephrol, Dial Transplant*. 2007; 22: 1512-1517.
- [NTB \(2012\). Network Business Channel.](#) (Sitio de Internet). Disponible en <http://www.mtcnet.es/>. Fecha última consulta: Mayo de 2012.
- [OIG \(2001\). Office of Inspector General.](#) U.S. Department of health and human services adverse event reporting for dietary supplements: An inadequate safety valve. (Sitio de Internet). Disponible en: <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-00-00180.pdf>. Fecha última consulta Junio 2012.
- [OMS \(2001\). Organización Mundial de la Salud.](#) Legal status of traditional medicine and complementary/alternative medicine: A Worldwide Review. 2001. (Sitio de Internet). Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2943e/>. Fecha última consulta: Diciembre de 2011.
- [OMS \(2011\). Organización Mundial de la Salud.](#) Traditional medicine strategy 2002–2005. (Sitio de Internet). Disponible en <http://www.who.int/medicines/publications/traditionalpolicy/en/index.html>. Fecha ultima consulta: Enero 2011.



- [OMS \(2012a\)](#). [Organización Mundial de la Salud](#). Strategy on diet, physical activity and Health. (Sitio de Internet). Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/en/>. Fecha ultima consulta: Enero 2012.
- [OMS \(2012b\)](#). [Organización Mundial de la Salud](#). Global Health Observatory. Mortality and Global Burden of Disease. (Sitio de Internet). Disponible en: [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/en/index.html](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html). Fecha última consulta: Julio 2012.
- [Pahnke J, Walker LC, Scheffler K, Krohn M](#). Alzheimer's disease and blood-brain barrier function-Why have anti-beta-amyloid therapies failed to prevent dementia progression?. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009; 33: 1099-1108.
- [Pandha HS, Kirby RS](#). PC-SPES: phytotherapy for prostate cancer. *Lancet*. 2002; 359: 2213-2215.
- [Pena JM, Borrás M, Ramos J, Montoliu J](#). Rapidly progressive interstitial renal fibrosis due to a chronic intake of a herb (*Aristolochia pistolochia*) infusión. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11: 1359-1360.
- [Qi J, Wang Q, Yu Z, Chen X, Wang F](#). Innovative drug R&D in China. *Nat Rev Drug Discov*. 2011; 10(5): 333-334.
- [Qiong W, Yiping W, Jinlin Y, Tao G, Zhen G, Pengcheng Z](#). Chinese medicinal herbs for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1): CD003631. DOI: 10.1002/14651858.CD003631.
- [Quilez AM, Dominguez MD, Cuenca F, Justo I, Martín-Calero MJ](#). Dispensación de preparados fitoterápicos en farmacias comunitarias de Sevilla. *Revista de Plantas Medicinales* 2011; 11: 53-59.
- [Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M](#). Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 379–397.
- [Rathbone J, Zhang L, Zhang M, Xia J, Liu X, Yang Y, Adams CE](#). Chinese herbal medicine for schizophrenia: cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2007; 190: 379-384.

- Reynolds T. Contamination of PC-SPES remains a mystery. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 1266-1268.
- Sanders D, Kennedy N, McKendrick MW. Monitoring the safety of herbal remedies. Herbal remedies have a heterogeneous nature. *BMJ.* 1995; 311:1569.
- SFDA (2012). *State Food and Drug Administration*. Complementary regulations for the traditional chinese medicines registration. The Regulations for the traditional chinese medicines registration. (Sitio de Internet). Disponible en: <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0758/> Fecha última consulta: Febrero 2012.
- SFDA (2011). *State Food and Drug Administration*. The Drug Administration Law of the People's Republic of China y Regulations for implementation of the drug Administration Law People's Republic of China. (Sitio de Internet). Disponible en: <http://www.sfdachina.com/info/7-.htm>. Fecha última consulta: Diciembre 2011.
- Shaw D. Toxicological risks of chinese herbs. *Planta Med.* 2010; 76: 2012-2018.
- Shaw D, Graeme L, Pierre D, Elizabeth W, Kelvin C. Pharmacovigilance of herbal medicine. *J Ethnopharmacol.* 2012; 140: 513-518.
- Shi Y, Gu R, Liu C, Ni J, Wu T, Yuan J. Chinese medicinal herbs for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3): CD004877. DOI: 10.1002/14651858.CD004877.pub2.
- Sin J, Chan C. Review of adverse events related to Chinese medicines in Hong Kong, January 2000-June 2004. *Public Health Epidemiol Bull.* 2004; 3: 60-66.
- Singhuber J, Zhu M, Prinz S, Kopp B. Aconitum in traditional Chinese medicine: a valuable drug or an unpredictable risk?. *J Ethnopharmacol.* 2009; 126(1): 18-30.
- Siow YL, Gong Y, Au-Yeung KK, Woo CW, Choy PC, O K. Emerging issues in traditional Chinese medicine. *Can J Physiol Pharmacol.* 2005; 83: 321-334.
- Sovak M, Seligson AL, Konas M, Hajduch M, Dolezal M, Machala M, Nagourney R. Herbal composition PC-SPES for management of prostate cancer: identification of active principles. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 1275-1280.
- Staidle JP, Dabade TS, Feldman SR. A pharmaco-economic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12: 2041-2054.



- Summers WC. Congruences in Chinese and Western medicine from 1830-1911: smallpox, plague and cholera. *Yale J Biol Med.* 1994; 67: 23-32.
- Sunday JA, Obiageri OO, Mujitaba SA, Magaji G. Current phytotherapy – an inter-regional perspective on policy, research and development of herbal medicine. *J Med Plants Res.* 2010; 4: 1508-1516.
- Tatsuta M, Iishi H, Baba M, Nakaizumi A, Uehara H. Inhibition by shi-quan-da-bu-tang (TJ-48) of experimental hepatocarcinogenesis induced by N-nitrosomorpholine in Sprague-Dawley rats. *Eur J Cancer.* 1994; 30A: 74-78.
- Tejedor Garcia N, Garcia Bermejo L, Fernandez Martinez AB, Olmos Centenera G, Kumari R, Xu Q, Cheng X, Watson S, de Lucio Cazaña FJ. MEDLINE-based assessment of animal studies on Chinese herbal medicine. *J Ethnopharmacol.* 2012; 140(3): 545-549.
- TGA (2011). *Therapeutic Goods Administration.* Department of health and ageing. Australian government. (Sitio de Internet): Disponible en Guidelines for Levels and Kind of Evidence to Support Indications and Claims. <http://www.tga.gov.au/pdf/cm-evidence-claims>. Fecha última consulta: Diciembre de 2011.
- TGA (2012). *Therapeutic Goods Administration.* Department of health and ageing. Australian government. (Sitio de Internet): Disponible en <http://www.tga.gov.au/industry/artg.htm>. Fecha última consulta: Marzo de 2012.
- Theodoratou D, Maniadakis N, Fragoulakis V, Stamouli E. Analysis of published economic evaluations of angiotensin receptor blockers. *Hellenic J Cardiol.* 2009; 50: 105-118.
- Tomlinson B, Chan TY, Chan JC, Critchley JA, But PP. Toxicity of complementary therapies: an eastern perspective. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40: 451-456.
- Tran HT, Hsiao LL. Aristolochic acid (Chinese herb) nephropathy. *Nephrology Rounds.* 2008; 6: 304-306.
- Trinh K, Cui X, Wang YJ. Chinese herbal medicine for chronic neck pain due to cervical degenerative disc disease. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010; 35: 2121-2127.
- UMC (2012). *Uppsala Monitoring Centre.* Uppsala Reports. (Sitio de Internet). Disponible en <http://www.who-umc.org/>. Fecha última consulta: Febrero de 2012.



- [UE. \(2001\). Unión Europea.](#) Directiva 2001/83 del Parlamento y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
- [UE. \(2002\). Unión Europea.](#) Directiva 2002/46 del Parlamento europeo y del Consejo de 10 de junio de 2002, relativa a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros en materia de complementos alimenticios.
- [UE \(2004\). Unión Europea.](#) Directiva 2004/24 del Parlamento y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por la que se modifica en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83.
- [UE \(2006\). Unión Europea.](#) Reglamento 1924/2006 del Parlamento europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, por el que se establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños.
- [Vandyke K, White MY, Nguyen-Khuong T, Ow K, Luk SC, Kingsley EA, Rowe A, Pang SF, Walsh BJ, Russell PJ.](#) Plant-derived MINA-05 inhibits human prostate cancer proliferation in vitro and lymph node spread in vivo. *Neoplasia*. 2007; 9: 322-331.
- [Vautier G, Spiller RC.](#) Safety of complementary medicines should be monitored. *BMJ*. 1995; 311: 633-637.
- [Vickers KA, Jolly KB, Greenfield SM.](#) Herbal medicine: women's views, knowledge and interaction with doctors: a qualitative study. *BMC Complement Altern Med*. 2006; 6: 40-48.
- [Wadsworth T, Poonyagariyagorn H, Sullivan E, Koop D, Roselli CE.](#) In vivo effect of PC-SPES on prostate growth and hepatic CYP3A expression in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 306: 187-194.
- [Wang J.](#) Evidence-based medicine in China. *Lancet*. 2010; 375(9714): 532-533.
- [Windrum P, Hull DR, Morris TC.](#) Herb-drug interactions. *The Lancet*. 2000; 355:1019-1020.





- Wang L, Zhou GB, Liu P, Song JH, Liang Y, Yan XJ, Xu F, Wang BS, Mao JH, Shen ZX, Chen SJ, Chen Z. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 4826-4831.
- Wang J, Van der Heijden R, Spruit S, Hankermeier T, Chan K, Van der Greef J, Xu G, Wang M. Quality and safety of Chinese herbal medicines guided by a systems biology perspective. *J Ethnopharmacol*. 2009; 126: 31–41.
- Westfall RE. Herbal healing in pregnancy: women's experiences. *J Herb Pharmacother*. 2003; 3: 17-39.
- Windrum P, Hull DR, Morris TC. Herb-drug interactions. *The Lancet*. 2000; 355: 1019-1020.
- Wei J, Ni J, Wu T, Chen X, Duan X, Liu G, Qiao J, Wang Q, Zheng J, Zhou L. Chinese medicinal herbs for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1): CD004560. DOI: 10.1002/14651858.CD004560.pub2.
- Wei X, Chen Z, Yang X, Wu T. Chinese herbal medicines for esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD004520. DOI: 10.1002/14651858.CD004520.pub6.
- Williams T. *Medicina China: La curación a través del equilibrio corporal*. Ediciones Tikal. Primera Edición. 2005. pp 21-22.
- Wu B, Liu M, Zhang S. Dan Shen agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (2): CD004295. DOI: 10.1002/14651858.CD004295.pub3.
- Wu T, Harrison RA, Chen X, Ni J, Zhou L, Qiao J, Wang Q, Wei J, Duan X, Zheng J. Tongxinluo (Tong xin luo or Tong-xin-luo) capsule for unstable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (4): CD004474. DOI: 10.1002/14651858.CD004474.pub2.
- Wu T, Ni J, Wei J. Danshen (Chinese medicinal herb) preparations for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): CD004465. DOI: 10.1002/14651858.CD004465.pub2.



- Wu T, Zhang X, Zhang J, Qiu Y, Xie L, Liu GJ. Chinese medicinal herbs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (1): CD004782. DOI: 10.1002/14651858.CD004782.pub2.
- Wu TX, Li QP, Yuan ZY. Yizhi capsule for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18;(2):CD005382. DOI: 10.1002/14651858.CD005382.pub2.
- Xiang YZ, Shang HC, Gao XM, Zhang BL. A comparison of the ancient use of ginseng in traditional Chinese medicine with modern pharmacological experiments and clinical trials. *Phytother Res.* 2008; 22:851-858.
- Xu Z. Modernization: One step at a time. *Nature.* 2011; 480: S90-92.
- Yang HY, Wang JD, Lo TC, Chen PC (a). Occupational kidney disease among Chinese herbalists exposed to herbs containing aristolochic acids. *Occup Environ Med.* 2011; 68: 286-290.
- Yang HY, Wang JD, Lo TC, Chen PC (b). Increased risks of upper tract urothelial carcinoma in male and female chinese herbalists. *J Formos Med Assoc.* 2011; 110: 161-168.
- Yang W, Li G, García L, Tejedor N, Lucio FJ, Cheng X. D5.4: Review of literature relating to CHM in animal model and elaboration, circulation and discussion of the corresponding report. Report of the agreed conclusions. *Good Practice in Traditional Chinese Medicine Research in the Post-genomic Era.* 2011.
- Yang X, Zeng X, Wu T. Chuanxiong preparations for preventing stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD006765. DOI: 10.1002/14651858.CD006765.pub2.
- Yuan W, Wang J, Wu T. Chinese herbal medicine Huangqi type formulations for nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2): CD006335. DOI: 10.1002/14651858.CD006335.pub.
- Yuan Y, Zeng X, Luo Y, Li Z, Wu T. Chuanxiong-type preparations for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (4): CD005569. DOI: 10.1002/14651858.CD005569.pub2.



- [Yunnan \(2012\)](#). The people's government of Yunnan province (YuGov). Regulation on protection of traditional chinese medicine. (Sitio de Internet) Disponible en: <http://www.eng.yn.gov.cn/yunnanEnglish/144397762564194304/20050616/353232.html> 232.html. Fecha última consulta: Junio 2012.
- [Zen XX, Yuan Y, Liu Y, Wu TX, Han S](#). Chinese herbal medicines for hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2): CD005450. DOI: 10.1002/14651858.CD005450.pub2.
- [Zeng ZP, Jiang JG](#). Analysis of the adverse reactions induced by natural product-derived drugs. *Br J Pharmacol.* 2010; 159: 1374–1391.
- [Zhang J, Li T, Zhou L, Tang L, Xu L, Wu T, Lim DC](#). Chinese herbal medicine for subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (9): CD007535. DOI: 10.1002/14651858.CD007535.pub2.
- [Zhang J, Wu TX, Liu GJ](#). Chinese herbal medicine for the treatment of pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (2):CD005126. DOI: 10.1002/14651858.CD005126.pub2
- [Zhang L, Yan J, Liu X, Ye Z, Yang X, Meyboom R, Chan K, Shaw D, Duez P](#). Pharmacovigilance practice and risk control of Traditional Chinese Medicine drugs in China: Current status and future perspective. *J Ethnopharmacol.* 2012; 40: 519-525.
- [Zhang MM, Liu XM, He L](#). Effect of integrated traditional Chinese and Western medicine on SARS: a review of clinical evidence. *World J Gastroenterol.* 2004; 10: 3500-3505.
- [Zhang M, Liu X, Li J, He L, Tripathy D](#). Chinese medicinal herbs to treat the side-effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2): CD004921. DOI: 10.1002/14651858.CD004921.pub2.
- [Zhang W, Leonard T, Bath-Hextall F, Chambers CA, Lee C, Humphreys R, Williams HC](#). Chinese herbal medicine for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2): CD002291. DOI: 10.1002/14651858.CD002291.pub3.
- [Zhang Z, Wang Y, Yao R, Li J, Yan Y, La Regina M, Lemon WL, Grubbs CJ, Lubet RA, You M](#). Cancer chemopreventive activity of a mixture of Chinese herbs (antitumor B) in mouse lung tumor models. *Oncogene.* 2004; 23: 3841-3850.



- Zhang ZJ, Tan QR, Tong Y, Wang XY, Wang HH, Ho LM, Wong HK, Feng YB, Wang D, Ng R, McAlonan GM, Wang CY, Wong VT. An epidemiological study of concomitant use of Chinese medicine and antipsychotics in schizophrenic patients: implication for herb-drug interaction. *PLoS One*. 2011; 6: e17239. doi: 10.1371/journal.pone.0017239.
- Zheng H, Chen Y, Chen J, Kwong J, Xiong W. Shengmai (a traditional Chinese herbal medicine) for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (2): CD005052. DOI: 10.1002/14651858.CD005052.pub3.
- Zheng J, Xunzhe Y, Khaled MKI, Xiaoyan C, Taixiang W. Chinese herbal medicine for premenstrual syndrome *Cochrane Database of Systematic Reviews* , Issue 1 Art no. Jan 2009.(21);(1)CD006414.
- Zheng Y, Gu R, Wu T. Chinese medicinal herbs for measles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7; (4):CD005531.
- Zhao Z, Liang Z, Chan K, Lu G, Lee EL, Chen H, Li L. A unique issue in the standardization of Chinese materia medica: processing. *Planta Med*. 2010; 76: 1975-1986.
- Zhuo Q, Yuan Z, Chen H, Wu T. Traditional Chinese herbal products for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (5): CD004468. DOI: 10.1002/14651858.CD004468.pub2.
- Zhuo Q, Yang X, Wu T, Liu G, Zhou L. Tongxinluo capsule for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (4): CD004584. DOI: 10.1002/14651858.CD004584.pub2.
- Zhu X, Proctor M, Bensoussan A, Wu E, Smith CA. Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): CD005288. DOI: 10.1002/14651858.CD005288.pub3.

## **8. Summary**





## **9. Publicaciones**







Durante la elaboración de esta Tesis han sido publicados los siguientes artículos:

- Tejedor Garcia N, Garcia Bermejo L, Fernandez Martinez AB, Olmos Centenera G, Kumari R, Xu Q, Cheng X, Watson S, de Lucio Cazaña FJ. MEDLINE-based assessment of animal studies on Chinese herbal medicine. *J Ethnopharmacol.* 2012; 140(3): 545-549.

- Buriani A, Garcia-Bermejo ML, Bosisio E, Xu Q, Li H, Dong X, Simmonds MS, Carrara M, Tejedor N, Lucio-Cazana J, Hylands PJ. Omic techniques in systems biology approaches to traditional Chinese medicine research: present and future. *J Ethnopharmacol.* 2012; 140(3): 535-544.