

Título del Proyecto de Investigación
al que corresponde el Reporte Técnico:

Detección y cuantificación de corticoides en productos
herbolarios

Tipo de financiamiento

Sin financiamiento

Fecha de Inicio: 01/02/2020
Fecha de Término: 11/12/2020

Tipo de Reporte

Parcial

Final

Autor (es) del reporte técnico:

Dra. Elisa Barrera R
Dr. Bonifacio Alvarado T
E. Braulio Figueroa
Dra. Iliana Holguín

Detección y cuantificación de corticoides en productos herbolarios

Resumen

Introducción: Los productos herbolarios son comercializados y distribuidos como productos inocuos para la salud, sin embargo se han identificado en pacientes consumidores mejorías del proceso de inflamación y dolor sin tomar fármacos recetados por médicos con tal finalidad, además de presentar efectos adversos como manifestaciones clínicas de hipercorticismismo o Síndrome de Cushing. Este estudio pretende determinar si en los productos herbolarios comercializados como de origen natural consumidos y distribuidos en diferentes locales y de diversas marcas contienen dexametasona, prednisona, metilprednisolona, como sustancias no aprobadas y reportadas en dichos productos. Existe el reporte de la existencia de otros productos herbolarios en México en los que se han identificado la presencia de fármacos adulterantes como la dexametasona y diclofenaco, con los efectos adversos esperados en la salud de los consumidores. Es prioritario concientizar a la población del riesgo que implica el consumo de productos que no están regulados por la autoridad competente o no son prescritos por un médico competente y a las autoridades para su regulación y gestión. Este proyecto pretende identificar la presencia de corticoides en diferentes productos herbolarios comerciales utilizados para disminuir el dolor articular. Materiales y Métodos: En 7 muestras recolectadas al azar en diferentes locales en Ciudad Juárez y 4 frascos obtenidos de los pacientes con sintomatología sugerentes Síndrome de Cushing, se realizó el registro de los ingredientes del producto y la verificación del registro sanitario. Para la identificación en cada muestra se utilizó la separación de los compuestos que no son solubles en el alcohol bencílico, separando ambas fases, la líquida de la sólida por decantación simple. La fase líquida se utilizó para la identificación y cuantificación de corticoides por espectroscopia infrarroja 18,19. Resultados: Pendientes: De las 11 muestras se detectaron la presencia de corticoides en ... Conclusión: La identificación de fármacos no declarados en productos naturales pretende ser el acercamiento a la actividad formal a la ecofarmacovigilancia de estos productos nocivos para la salud catalogados como inocuos y evitar las reacciones adversas asociadas a su ingesta, con el propósito de prevenir daños a la salud en la población. Reportar la presencia de compuestos no declarados en productos bajo la denominación de naturales que deben estar libres de dichos medicamentos para que se ponga mayor atención al cumplimiento de los requisitos de registro de productos herbolarios incluyendo un análisis químico, con el fin de detectar la presencia de ingredientes no declarados en estos productos.

Palabras clave: Corticoides, productos herbolarios, adulterados

Abstract

Introduction: Herbal products are marketed and distributed as innocuous products for health, however improvements in the process of inflammation and pain have been identified in consuming patients without taking drugs prescribed by doctors for that purpose, in addition to presenting adverse effects such as clinical manifestations of hypercorticism or Cushing's syndrome. This study aims to determine if herbal products marketed as of natural origin, consumed and distributed in different places and from different brands, contain dexamethasone, prednisone, methylprednisolone, as unapproved and reported substances in said products. There is a report of the existence of other herbal products in Mexico in which the presence of adulterating drugs such as dexamethasone and diclofenac have been identified, with the expected adverse effects on the health of consumers. It is a priority to make the population aware of the risk involved in the consumption of products that are not regulated by the competent authority or are not prescribed by a competent doctor and to the authorities for their regulation and management. This project aims to identify the presence of corticosteroids in different commercial herbal products used to reduce joint pain. Materials and Methods: In 7 samples collected at random in different locations in Ciudad Juárez and 4 bottles obtained from patients with symptoms suggestive of Cushing's Syndrome, the product ingredients were registered and the health registry was verified. For the identification in each sample, the separation of the compounds that are not soluble in benzyl alcohol was used, separating both phases, the liquid from the solid by simple decantation. The liquid phase was used for the identification and quantification of corticosteroids by infrared spectroscopy 18,19. Results: Pending: Of the 11 samples, the presence of corticosteroids was detected in ... Conclusion: The identification of undeclared drugs in natural products aims to be the approach to the formal activity of ecopharmacovigilance of these products harmful to health classified as innocuous and avoid adverse reactions associated with its intake, in order to prevent damage to health in the population. Report the presence of undeclared compounds in products under the name of natural that must be free of such drugs so that greater attention is paid to compliance with the registration requirements of herbal products, including a chemical analysis, in order to detect the presence of undeclared ingredients in these products.

Keywords: Corticosteroids, herbal products, adulterated

Usuarios potenciales

Identificar productos nocivos para la salud catalogados como inocuos y evitar las reacciones adversas asociadas a su ingesta, con el propósito de prevenir daños a la salud en la población. Reportar los hallazgos a la autoridad correspondiente.

Como un acercamiento al desarrollo de una actividad formal a la ecofarmacovigilancia Reportar la presencia de compuestos no declarados en productos bajo la denominación de naturales que deben estar libres de dichos medicamentos.

Es importante que en el marco de vigilancia regulatoria se ponga mayor atención al cumplimiento de los requisitos de registro de productos herbolarios incluyendo un análisis químico, con el fin de detectar la presencia de ingredientes no declarados en estos productos.

Reconocimientos

Agradecemos a la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez y a los investigadores a cargo de los laboratorios donde se realizaron las determinaciones, a la Dra. Holguín que ha provisto algunas muestras para llevar a cabo el proyecto, al estudiante de licenciatura Braulio Figueroa Juárez de la Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo.

1. Introducción

Los productos herbolarios son comercializados y distribuidos como productos inocuos para la salud, sin embargo se han identificado en pacientes consumidores mejorías del proceso de inflamación y dolor sin tomar fármacos recetados por médicos con tal finalidad, además de presentar efectos adversos como manifestaciones clínicas de hipercortisolismo o Síndrome de Cushing.

Este estudio pretende determinar si en los productos herbolarios comercializados como de origen natural consumidos y distribuidos en diferentes localidades, locales y de diversas marcas contienen corticoides, como sustancias no aprobadas y reportadas en dichos productos. Existe el reporte de la existencia de otros productos herbolarios en México en los que se han identificado la presencia de fármacos adulterantes como la dexametasona y diclofenaco, con los efectos adversos esperados en la salud de los consumidores.

Es prioritario sumarnos a la iniciativa mundial de concientizar y construir una plataforma para la ecofarmacovigilancia a partir de iniciativas técnico-científicas, desde nuestra Institución para su regulación y gestión. Este proyecto además tiene la finalidad de informar a la población general del riesgo que implica el consumo de productos que

no están regulados por la autoridad competente o no son prescritos por un médico competente.

2. Planteamiento

2.1 Antecedentes

Productos herbolarios

La comercialización y consumo de los productos herbolarios se ha difundido en los últimos años con una distribución en farmacias, tiendas de autoservicio, mercados, pequeños locales y de persona a persona. El crecimiento de este segmento es muy superior al de las medicinas. En el periodo 2006 a 2011 la venta de estos productos en México creció 24.9% y entre 2012 y 2016 creció 22.5% debido a la concepción errónea de que por ser de origen natural, son seguros. El deseo de las personas de controlar su propia salud, el encontrar en la medicina naturista una congruencia con sus valores y creencias.^{1,2}

Los productos herbolarios son consumidos como producto alternativo sin tomar en cuenta que también pueden generar reacciones adversas, relacionadas con la toxicidad, de sus componentes, por interacciones medicamentosas con otros fármacos y por los adulterantes en estos productos. En México para prevenir daños a la salud de la población, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) de la Secretaría de Salud lleva a cabo una vigilancia sanitaria permanente contra el comercio no lícito de productos y servicios detectando anomalías en supuestos suplementos alimenticios y en productos con etiqueta irregular. Como antecedente en 2010 se aseguraron 40,000 unidades y de 2012 a 2014 fueron incautados 333,228 productos que representa un incremento del 733%.³

La Food and Drug Administration (FDA) ha identificado compuestos no declarados con actividad farmacológica en más de 140 productos, comercializados como naturales o suplementos alimenticios.^{4,5} Un estudio realizado en Taiwán encontró 24% de adulteraciones con compuestos con actividad farmacológica en una muestra de 2 609 productos de medicina tradicional china.^{6,7,8} Los adulterantes más frecuentes no declarados han sido medicamentos de prescripción, sustancias controladas y experimentales.^{4,6}

2.2 Marco teórico

Estos productos son utilizados como una alternativa en el tratamiento de múltiples

patologías como diabetes, hipercolesterolemia, insomnio, aumento del desempeño sexual y rendimiento físico, para bajar de peso, contra del dolor y padecimientos reumáticos.1,2,4 Algunos autores exponen lo difícil de la regulación de estos suplementos que son comercializados como naturales.9,10,11,12 En un estudio solicitado al Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la UANL en México, por médicos y pacientes, se analizó un producto herbolario, Reumofan Plus comercializado como de origen 100% natural usado para el tratamiento de la osteoartritis, la osteoporosis, el reumatismo crónico, dolor muscular y el cáncer de huesos promovido por su rápida acción y efectos antiinflamatorios, encontrando dexametasona y betametasona sintéticos como adulterantes.13

Dexametasona, Prednisona, Metilprednisolona

Los glucocorticoides naturales y sintéticos tienen la capacidad de inhibir el eje hipotalamo-hipófisis-suprarrenal suprimiendo la producción de la hormona liberadora de corticotropina y la adrenocorticotrópica, alterando la función de las glándulas suprarrenales, y al dejarlos de ingerir de manera brusca se sufre un síndrome de supresión que pone en peligro la vida. Igualmente el consumo continuo, provoca cambios en el metabolismo como el síndrome de Cushing.14,15

3. Objetivos (general y específicos)

Objetivo General

Identificar y cuantificar la presencia de corticoides en productos herbolarios comerciales utilizados para disminuir el dolor articular en locales comerciales de Ciudad Juárez

Objetivos Específicos

Recolectar las muestras al azar de productos herbolarios con indicación de disminuir el dolor articular en locales comerciales de Ciudad Juárez

Identificar y cuantificar la presencia de corticoides en las muestras

4. Metodología

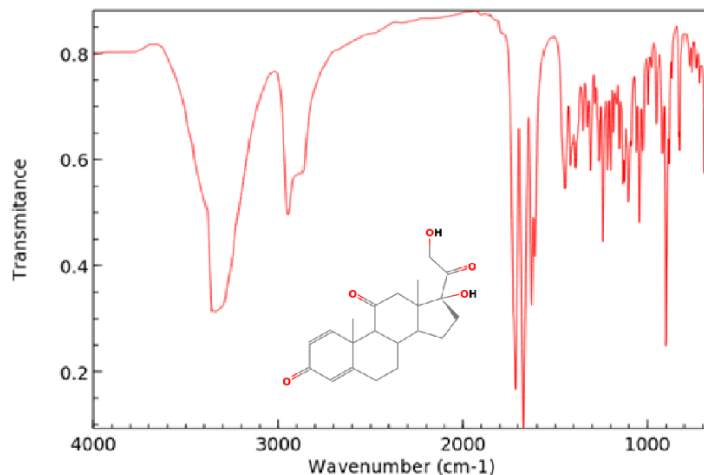
Materiales, equipo y reactivos: Productos comerciales con contenido de corticoides, alcohol bencílico, 10 vasos de precipitados de 100 mL, un agitador mecánico de muestras. Equipo de espectroscopia infrarroja.

Recolección de las muestras

Fueron recolectadas 7 productos herbolarios al azar que son indicados para disminuir dolor e inflamación articular, en diferentes locales de Ciudad Juárez todos de diferentes marcas y otros 4 obtenidos de los pacientes reumatológicos con datos de Síndrome de Cushing el año 2020 y 2021 realizando el registro de los ingredientes del producto y la verificación del registro sanitario.

Procedimiento: Se pulverizaron las tabletas de cada muestra en mortero, se pesan 10 gramos de cada producto comercial formulado con compuestos corticoides y se vierten en un vaso de precipitados de 100 mL. Se agregan 20 mL de alcohol bencílico a estos 10 gramos para cada producto comercial por separado y todos los vasos que contienen cada uno de los productos comerciales se colocan en un aparato de agitación por 3 horas. Al cumplir el tiempo de agitación se habrán extraído en la fase líquida los compuestos que son solubles en alcohol bencílico, entre ellos los corticoides. En el mismo vaso de precipitados se observa en el fondo del vaso la fase sólida de los compuestos que no son solubles en el alcohol bencílico. La fase que precipita son sólidos particulados observados en cada vaso de cada producto comercial. El siguiente paso es separar ambas fases, la líquida de la sólida por decantación simple. Otra técnica simple de separación es la filtración usando un medio poroso de celulosa. Una vez colocada la fase líquida en otro vaso de precipitados (decantación) se lleva a un lugar de almacenamiento a temperatura ambiente hasta utilizarlas para su medición en el equipo de espectroscopia infrarroja. Cabe mencionar que para cada fase líquida se observó una tonalidad distinta, variaron del verde al azul. Asumimos que los diferentes colores se deben a que cada producto comercial es formulado con compuestos o componentes que contienen colorantes naturales o sintéticos y que para este procedimiento no fue posible separarlo de los corticoides ya que los colorantes también son solubles en alcohol bencílico. Esto no representa un problema para el análisis de identificación de la estructura química de los corticoides debido a que es posible diferenciar con las estructuras de las moléculas de los colorantes en un mismo espectro de infrarrojo donde aparezcan tanto los corticoides como los colorantes. Estas muestras fueron utilizadas para la identificación de corticoides por Espectroscopia infrarroja

La prednisona presenta el espectro de infrarrojo se agregaron al espectro unas bandas de infrarrojo características de otros grupos orgánicos de otros corticoesteroides en la variedad de muestras comerciales estudiadas.



Se relacionó la presencia de compuestos origen sintético con actividad farmacológica reconocida en las muestras analizadas por medio de una análisis casuístico. 17, 21

5. Instituciones, organismos o empresas de los sectores social, público o productivo participantes (Si aplica)

Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

6. Resultados

Se obtuvieron 11 muestras de productos herbolarios y se realizó la extracción de los compuestos activos queda pendiente la identificación y cuantificación de los corticoides en las muestras.

7. Productos generados

Tesis de licenciatura monográfica concluida "Presencia de corticoides sintéticos en productos herbolarios comerciales como adulterantes"

Pendiente un artículo en extenso y presentación en congreso nacional y/o internacional

8. Conclusiones

La identificación de fármacos no declarados en productos naturales pretende ser el acercamiento a la actividad formal a la ecofarmacovigilancia de estos productos nocivos para la salud catalogados como inocuos y evitar las reacciones adversas asociadas a su ingesta, con el propósito de prevenir daños a la salud en la población. Reportar la presencia de compuestos no declarados en productos bajo la denominación de naturales que deben estar libres de dichos medicamentos para que se ponga mayor atención al cumplimiento de los requisitos de registro de productos herbolarios incluyendo un análisis químico, con el fin de detectar la presencia de ingredientes no declarados en estos productos.

9. Mecanismos de transferencia.

Información publicada y divulgada en Congreso para generar la necesidad de la vigilancia por las autoridades responsables

10. Contribución e impacto del proyecto

El conocimiento de la presencia de productos adulterados comercializados con fármacos no informados es de vital importancia para que las autoridades pertinentes tomen las medidas necesarias y la población general deje de consumir productos no controlados y que pueden generar daños a su salud.

Prevenir a la comunidad medica del uso de estos productos por sus pacientes para evitar su consumo

11. Impacto económico, social y/o ambiental en la región

Prevenir a la población general de los posibles daños a la salud al consumir productos que se anuncian como naturales y que no estan controlados

Informar a las autoridades para que lleven a cabo la farmacovigilancia de productos que se comercializan como naturales y que están adulterados

Poner en antecedente a la comunidad médica para que diagnosticar complicaciones generadas por el consumo de estos productos y que adviertan a sus pacientes de su consumo

12. Referencias

1. Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national study. JAMA.

- 1998 May 20;279(19):1548-53.
2. Aronson JK. Meyler's Side Effects of Herbal Medicines, EUA: Elsevier, 2009.
 3. Cofepris - comunicado de prensa núm. 004 México, DF., a 29 de enero de 2013 [consultado 2013 ene 29]. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/Documents/NotasPrincipales/29012013.pdf>
 4. Cohen, PA. American roulette - contaminated dietary supplements. N Engl J Med 2009;361(16):1523-1525.
 5. NoMA. Bans herbal drugs with undeclared corticosteroids. Reactions 2004;1014:2.
 6. Bogusz, MJ, Hassan H, Al-Enazi E, Ibrahim Z, Al-Tufail, M. Application of LC-ESI-MS-MS for detection of synthetic adulterants in herbal remedies. J Pharm Biomed Anal 2006;41(2):554-564.
 7. Gertner E, Marshall PS, Filandrinos D, Potek AS, Smith TM. Complications resulting from the use of Chinese herbal medications containing undeclared prescription drugs. Arthritis Rheum 1995 may; 38(5):614-7.
 8. Adachi M, Saito H, Kobayashi H, Horie Y, Kato S, Yoshioka M, Ishii H. Hepatic injury in 12 patients taking the herbal weight loss AIDS Chaso or Onshido. Ann Intern Med 2003;139(6):488-92.
 9. Gryniowicz CM, Reepmeyer JC, et al. Detection of undeclared erectile dysfunction drugs and analogues in dietary supplements by ion mobility spectrometry. J Pharm Biomed Anal 2009;49(3):601-606.
 10. Petroczi A, Taylor G, Naughton DP. Mission impossible? Regulatory and enforcement issues to ensure safety of dietary supplements." Food Chem Toxicol 2011;49(2):393-402.
 11. Mullaicharam A. Counterfeit herbal medicine. International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases 2011;1(2):97-102.
 12. Thompson CA. Some dietary supplements resemble drugs more than food. Am J Health Syst Pharm 2012;69(9):736-737.
 13. US Food and Drug Administration. Press Announcements – FDA issues alert on Reumofan Plus [consultado 2012 jun 01]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm332958.htm>
 14. Menchaca, A. Advierte salud contra fármacos. El Norte, 2011 abril 02, local.
 15. Brunton L, Chabner BA, et al. Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition (SET2), McGraw-Hill: 2010.
 16. 2002/657/EC. Implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results. Official Journal of the European Communities, 12 agosto 2002.
 17. Stolker AL, Niesing W, Fuchs R, Vreeken RJ, Niessen WM, Brinkman UA. Liquid

chromatography with triple-quadrupole and quadrupole-timeof-flight mass spectrometry for the determination of micro-constituents –a comparison. *Anal Bioanal Chem* 2004; 378(7):1754-1761.

18. Patel P, Tanna S, et al. Dexamethasone quantification in dried blood spot samples using LC-MS: The potential for application to neonatal pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B* 2010;878(31):3277-3282.

19. Fiori M, Pierdominici E, Longo F, Brambilla G. Identification of main corticosteroids as illegal feed additives in milk replacers by liquid chromatography- atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 1998; 807(2):219-227.

20. Antignac, JP, Le Bizec B, Monteau F, Poulain F, André F, Collision induced dissociation of corticosteroids in electrospray tandem mass spectrometry and development of a screening method by high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2000;14 (1):33-39.

21. Thevis M, Thomas A, Schänzer W. Current role of LC-MS(/MS) in doping control. *Anal Bioanal Chem* 2011;401(2):405-420.

13. Anexos

Constancia finalización de tesis

Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE CIUDAD JUÁREZ

Ciudad Juárez Chih., México; a 24 de noviembre de 2021

A QUIEN CORRESPONDA

Presente

Por medio de la presente se hace CONSTAR que la Dra. Elisa Barrera Ramírez, dirigió dentro del Programa de Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, la tesis del estudiante Braulio Figueroa Juárez (158663), la cual lleva por título "Presencia de corticoides sintéticos en productos herbolarios comerciales como adulterantes". Dicha tesis se culminó en noviembre 2021.

Se extiende la presente constancia para los fines que a la interesada convengan.

Atentamente

"POR UNA VIDA CIENTÍFICA
POR UNA CIENCIA VITAL"


Dra. Claudia Lucía Vargas Requena

Coordinadora del Programa de Químico Farmacéutico Biólogo



Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE CIUDAD JUÁREZ

QFB/035/2022

Ciudad Juárez Chih., México; a 21 de febrero de 2022

A QUIEN CORRESPONDA

Presente

Por medio de la presente se hace constar que la **Dra. Elisa Barrera Ramírez**, dirigió durante el 2021 dentro del Programa de Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, el trabajo de tesis que a continuación se enlista

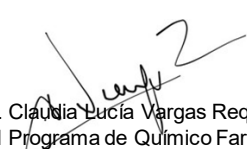
Estudiante	Tema	Fecha de término
BRAULIO FIGUEROA JUÁREZ	PRESENCIA DE CORTICOIDES SINTÉTICOS EN PRODUCTOS HERBOLARIOS COMERCIALES COMO ADULTERANTES	Noviembre 2021

Se extiende la presente para los fines que a la interesada convengan.

Atentamente

“POR UNA VIDA CIENTÍFICA
POR UNA CIENCIA VITAL”




Dra. Claudia Lucía Vargas Requena
Coordinadora del Programa de Químico Farmacéutico Biólogo

ccp archivo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ
INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO-BIOLÓGICAS



PRESENCIA DE CORTICOIDES SINTÉTICOS EN PRODUCTOS
HERBOLARIOS COMERCIALES COMO ADULTERANTES

POR

BRAULIO FIGUEROA JUAREZ

MONOGRAFÍA

LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

CD. JUÁREZ, CHIH.

NOVIEMBRE, 2021.

PRESENCIA DE CORTICOIDES SINTÉTICOS EN PRODUCTOS
HERBOLARIOS COMERCIALES COMO ADULTERANTES

POR

BRAULIO FIGUEROA JUAREZ

MONOGRAFÍA

DRA. ELISA BARRERA RAMÍREZ
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN

DRA. CLAUDIA LUCÍA VARGAS REQUENA
COORDINADORA DEL PROGRAMA

DR. JOSÉ ALBERTO LÓPEZ DÍAZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO

C.D. SALVADOR DAVID NAVA MARTÍNEZ
DIRECTOR DEL INSTITUTO

NOVIEMBRE, 2021.

ii

13.1 Taxonomía de los Roles de Colaborador (con las actividades logradas)

Roles	Definición de los roles	Nombre de él(la) investigador(a)	Figura	Grado de contribución	Actividades logradas durante el proyecto	Tiempo promedio semanal (en horas) dedicado al proyecto
Investigador principal	Captura y análisis de datos	Dra. Elisa Barrera Ramírez	Investigador principal	35%	Captura y análisis de datos	1
Investigador colaborador	Procesamiento de las muestras	Dr. Bonifacio Alvarado Tenorio	Investigador colaborador	5%	Procesamiento de las muestras	1
Investigador colaborador	Obtención de las muestras	Dra. Iliana G. Holguín Dorador	Investigador colaborador	5%	Obtención de las muestras	1

13.1.1 Estudiantes participantes en el proyecto

Nombre de estudiante(s)	Matrícula	Tiempo promedio semanal (en horas) dedicado al proyecto	Actividades logradas en la ejecución del proyecto
E. Braulio Figueroa Juárez	158683	2	Avances de Tesis 100% Concluida