

Perfil de seguridad y eficacia de *Echinacea purpurea* para prevenir los episodios de resfriado común: Aleatorizado, doble ciego, ensayo controlado con placebo

M. Jawad, R. Schoop, A. Suter P. Klein, and R. Eccles

Resumen

Objetivo. Investigar la seguridad (riesgo) y la eficacia (beneficio) del extracto de *Echinacea purpurea* en la prevención del resfriado común en una gran población durante un período de 4 meses.

Métodos. 755 sujetos sanos fueron asignados para recibir un alcohol extracto de *E. purpurea* recién cosechada (95 % de herba y 5 % de raíz) o placebo. Se requirió que los participantes registraran eventos para calificar las cuestiones relacionadas con el frío, en un diario durante todo el período de investigación. Se tomaron muestras de secreciones nasales en resfriados agudos y filtrado para detectar virus.

Resultados. Un total de 293 eventos adversos ocurrieron con *Echinacea* y 306 con tratamiento con placebo. Nueve y 10 % de los participantes experimentaron eventos adversos, que al menos posiblemente estaban relacionados con el medicamento del estudio (reacciones adversas a medicamentos). Por lo tanto, la seguridad de *Echinacea* no fue inferior a placebo. *Echinacea* redujo el número total de episodios de resfriado, episodio acumulado días dentro del grupo, y episodios medicados asesinos del dolor. La equinácea inhibe los resfriados confirmados por virus y especialmente evita infecciones por virus con envoltura ($P < 0.05$). La equinácea mostró efectos máximos en las infecciones recurrentes, y los efectos preventivos aumentaron con el cumplimiento de la terapia y el cumplimiento del protocolo.

Conclusiones Ingesta profiláctica compatible de *E. purpurea* en un período de 4 meses, el período pareció proporcionar una relación riesgo-beneficio positiva.

Introducción

El resfriado común es reconocido como la enfermedad más frecuente en la civilización occidental y la causa número uno de la primaria consultas de salud [1, 2]. El costo de la enfermedad asociada con infecciones sin influenza se estiman en 40 mil millones USD, incluidos los costos directos e indirectos. Con el adicional costo de la enfermedad causada por la influenza, tracto respiratorio superior las infecciones representan una grave carga para la humanidad y para el economía [3, 4]. Los resfriados comprenden un síndrome de síntomas, típicamente con quejas nasales, tos, dolor de garganta y, a veces quejas constitucionales, como dolor de cabeza, malestar general y fiebre [5]. Los síntomas son típicamente autolimitados, y representan una reacción a la infección por Rhino-, Corona-, Adeno-, Virus respiratorio sincitial y (para) virus de la influenza [6]. El desarrollo de preventivos eficaces se ve obstaculizado por la multiplicidad de virus y la compleja interacción entre el host y el virus [7, 8]. Durante décadas, intensa investigación se ha centrado en aplicaciones de antivirales de amplio espectro como interferones (, o), proteínas de unión a cápside o receptores solubles dirigidos contra la infección por rinovirus y / o replicación. Algunas terapias mostraron eficacia en clínica infecciones inducidas pero no pudieron prevenir resfríos de manera significativa en estudios de campo más grandes que incluyeron múltiples tipos de virus respiratorios. Aplicaciones nasales de interferones mostraron buena eficacia preventiva, pero fueron típicamente acompañados por reacciones adversas como hemorragia nasal [9].

La vacunación presenta un método efectivo para la administración influenza estacional y virus sincitial respiratorio (VSR) en niños. Sin embargo, la eficacia de

la vacunación depende de la aptitud inmunológica del receptor y principalmente en personas mayores o con enfermedades cardíacas crónicas solamente la inmunidad insuficiente se puede acumular, lo que resulta en una reducción de la inmunidad en esta población vulnerable [10, 11]. Otro método para prevenir las infecciones de resfriado es modular el sistema inmune [12]. En este contexto, Echinacea juega un papel terapéutico importante [13]. Durante varias décadas, La equinácea se ha usado para prevenir los resfriados y la gripe [14]. A pesar de su aceptación mundial, solo se dispone de datos limitados sobre su eficacia profiláctica. Ensayos clínicos a largo plazo que estudió los resfriados espontáneos, realizados por Schoeneberger, Schmidt y Schenk, Cohen y otros, y Melchart y otros, informó resultados mixtos [15-18]. Tres estudios sobre infecciones por rinovirus inducidas artificialmente mostraron una tendencia hacia prevenir episodios fríos sintomáticos por Echinacea [19- 21]. En general, los beneficios profilácticos alcanzaron significación cuando los datos se agruparon en un metanálisis, porque solo los estudios tendían a tener tamaños de muestra pequeños e indefinidos o bajo poder estadístico [22]. Por otro lado, un buen perfil de seguridad es obligatorio para las terapias que están diseñadas para tomar varias meses [23]. Teniendo en cuenta la naturaleza leve a moderada de el resfriado común, una posible terapia preventiva en sí misma debe inducir solo un mínimo riesgo de seguridad para producir un resultado positivo relación beneficio-riesgo. En la ausencia predominante de efectos secundarios a se espera una diferencia suficientemente importante de 20-32 % de tratamientos fríos como vitaminas y extractos de hierbas [24, 25].

El presente estudio tuvo como objetivo examinar los parámetros de seguridad de *E. purpurea* durante el tratamiento a largo plazo. El estudio fue diseñado para investigar también el perfil de eficacia con variables primarias de eficacia predefinidas y con un tamaño de muestra basado en cálculos de potencia. En general, este estudio representó el ensayo clínico más grande jamás realizado para probar la seguridad y eficacia del extracto de Echinacea, y fue el primero estudio para emplear técnicas de detección de virus.

Materiales y Metodos

Diseño del estudio

Este estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo realizado en

el Common Cold Centre en Cardiff University (United Reino). El estudio se realizó de acuerdo con declaración de Helsinki (2000), la conferencia internacional armonización, buenas normas de práctica clínica, asociación de la industria farmacéutica británica y la autoridad del tejido humano. El ensayo recibió aprobación ética del comité de ética local antes del 28 de julio de 2009 y, finalmente, de los medicamentos y productos sanitarios reguladores agencia (MHRA) el 2 de julio de 2009. El estudio fue registrado bajo el número Eudra-CT, 2009-012297-12. De octubre a noviembre de 2009, los participantes sanos fueron incluidos en el estudio y fueron asignados aleatoriamente para recibir ya sea extracto de *E. purpurea* o placebo. En la visita de inclusión, cada participante recibió medicación para cubrir 1 mes de tratamiento y un diario para las grabaciones diarias de reacciones adversas ("¿tuvo algún síntoma inusual o inesperado? hoy? "), la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con el frío y el uso de cualquier medicación concurrente. Participantes devuelto cada mes al centro de estudio, y regresaron cualquier medicamento no utilizado y los diarios completados. Después verificar el cumplimiento y la finalización de la devolución diario, un nuevo tratamiento y diario fueron emitidos por otro mes. Después de la aceptación de una enmienda al estudio protocolo, también entregamos tres kits para la auto-recolección de secreciones nasales durante episodios de frío agudo. Cada kit contenía un hisopo nasal de turbina media, adecuado para autocolecta, un vial que contenía medio de transporte universal para el almacenamiento a temperatura ambiente (COPAN, Brescia, Italia), y una bolsa para el transporte seguro de las muestras (DaklaPack, Oberhausen, Alemania).

Tratamiento

El producto Echinacea fue comercialmente Caída de Echinaforce disponible producida por A. Vogel Bioforce AG, Suiza. Echinaforce fue preparado por alcohólicos (57.3 % m / m) extracción de *E. purpurea* recién cosechada con una combinación de 95 % herba (DER = 1: 12) y 5 % raíces (DER = 1: 11). La muestra fue probada microbiológicamente y demostrado que está libre de endotoxinas. El lote utilizado en este estudio (027643) se estandarizó para que contenga 5 mg / 100 g de la isobutilamida del ácido dodecatetraenoico, basada en mediciones de cromatografía líquida de alto rendimiento. Placebo las gotas fueron similares en

forma, color, consistencia, olor, sabor, y contenían la misma cantidad de alcohol. Los líquidos se tomaron alícuotas en botellas de ámbar y se cerraron con un tornillo tapa unida a una jeringa calibrada e integrada para una precisa dosificación (0,9 ml / dosis). El empaque primario y secundario era idéntico para el verum y el placebo.

Dosificación

El régimen de terapia estaba de acuerdo con la recomendación del fabricante. La ingesta de los participantes era de 3×0.9 ml por día para la prevención de enfermedades. Esta correspondió a 2400 mg de extracto por día. Durante agudas etapas de los resfriados, los participantes fueron instruidos para aumentar la dosis a 5×0.9 ml por día; esto sumó una dosis diaria de 4000 mg de extracto. Cada dosis individual se diluyó en agua y se retuvo en la boca por 10 s. Este método de aplicación se esperaba que proporcionara los efectos antivirales locales máximos. El cumplimiento se evaluó en las visitas mensuales mediante pesaje las botellas devueltas. Cumplimiento de la dosificación recomendada se calculó en base a la profilaxis total y aguda dosificación registrada en el diario. En general, el método de la administración refleja el uso tradicional de *E. purpurea*, y proporcionó la dosificación exacta de Echinaforce.

Participantes del estudio y aleatorización

Los participantes fueron reclutados a través de anuncios en el campus de la universidad. En el primer contacto, los encuestados recibieron un folleto informativo que describía el ensayo. Los criterios de inclusión del estudio fueron adultos (18 años) de buena condición física, que experimentó 2 resfriados por año. Los criterios de exclusión fueron anticoncepción ineficaz; participación en otro estudio; mujeres que fueron embarazada o amamantando; infección actual por frío; actualmente tomar medicamentos antimicrobianos o antivirales; alcohol o droga abuso; Desórdenes psiquiátricos; epilepsia; intento de suicidio; intervención quirúrgica planificada; enfermedad crónica grave que podría influir en la absorción, el metabolismo o la eliminación de la medicación; SIDA conocido u otras enfermedades autoinmunes; diabetes tipo 1; asma tratada con corticosteroides; atopia o alergia tratada con medicamentos; una alergia conocida a las plantas de

la familia compuesta (Asteraceae). Voluntarios con relevancia clínica anormalidades de laboratorio fueron abandonadas después de la inclusión. Todos los participantes dieron su consentimiento informado firmado. Se incluyeron un total de 755 sujetos. Los sujetos fueron asignados al azar para recibir tratamiento o placebo. los código de aleatorización se preparó en bloques de 6 con el programa RANCODE Professional 3.6". Cada participante tratamiento recibido en base a su número de identificación, que fue asignado de acuerdo con el punto de tiempo de inclusión. Las drogas fueron dispensadas personalmente por el investigador o personal autorizado por el investigador. La aleatorización el procedimiento fue preparado por un estadístico. El código original de aleatorización fue retenido por el estadístico en un sellado sobre, y una copia fue transmitida al investigador. Solo en caso de emergencia, al investigador se le permitió para abrir el sobre que contenía la identificación de un tratamiento. Se descubrió que el cegamiento del tratamiento del estudio ser adecuado, cuando se prueba previamente en 79 personas de prueba. En ambos grupos de tratamiento, casi la mitad de los participantes creyeron que recibieron la preparación de Echinaforce (17 de 38 sujetos (45 %) con placebo y 19 de 41 sujetos (46 %) con verum). Un total de 15 receptores de placebo (39 %) y 17 (42 %) con verum declararon que no sabían qué preparación que se les dio.

Cálculo de tamaño de muestra

Con al menos 300 evaluables sujetos en cada grupo, suponiendo una proporción de 0,2 personas con reacciones adversas a los medicamentos (RAM) dentro de cada grupo, el límite superior del observado unilateral 97.5 % intervalo de confianza de la diferencia entre el placebo proporción, P , y la proporción Echinaforce, E , fue se espera que sea menor a 0.1 con 86 % de potencia. Asumiendo un 20 % de deserción, donde el 20 % de los participantes no siga el estudio por protocolo durante los 4 meses completos de tratamiento, estimamos que se requerirían 750 sujetos para su inclusión en el estudio. Con 700 episodios acumulados días en el grupo Echinaforce, un profiláctico anticipado efecto del 25 %, lo que resulta en 875 días del episodio para el placebo grupo, el estudio tenía suficiente poder estadístico para mostrar beneficios profilácticos con $P < 0.05$.

Medidas de resultado clínico y análisis estadístico

Durante todo el período de estudio, todos los participantes retuvieron un diario registrar EAs respondiendo la pregunta "¿Tuviste algún síntoma inusual o inesperado hoy?" Por otra parte, en las visitas de estudio mensuales, se entrevistó a los participantes acerca de eventos agudos o experimentados por el médico del estudio. El EA análisis incluyó todos los EA con una fecha / hora de inicio. El análisis excluyó EAs con una fecha / hora de inicio que ocurrió antes del inicio fecha o cuando la información sobre la fecha / hora de inicio fue mal introducida. Todos los EA se codificaron con los términos de nivel más bajo de la última versión instalada del Diccionario MedDRA (V. 13.1). Para los EA descritos por un médico (s), el nivel más bajo Se eligió el término que mejor se ajustaba al real del médico descripción. Estos términos de nivel más bajo se tradujeron en términos preferidos (PT) y clasificados en una clase de órgano del sistema (SOC) empleando la última versión instalada de MedDRA Diccionario (V. 13.1). El análisis primario se realizó en base de la población por protocolo. En las visitas de inclusión y exclusión, los participantes proporcionaron muestras de sangre. Estos fueron procesados para determinar la clínica química, parámetros hematológicos y sangre diferencial conteos de células Anormalidades clínicamente relevantes que se desviaron del rango normal fueron marcados por el laboratorio. los criterio de seguridad final fue la evaluación, por los participantes y médicos, de la tolerabilidad de la terapia. Relación causal entre EAs registrados y el estudio la medicación fue calificada por el médico como "no relacionado, improbable", "posible", "probable / probable", cierto No evaluables / inclasificables", "desconocidos." "no aplicables". EAs que estaban al menos "posiblemente relacionados con el la medicación se consideró reacciones adversas a medicamentos (ADR); estos fueron incluidos en el análisis primario de la protocolo colectivo (PP). Con este respeto, la proporción de pacientes con cualquier RAM se comparó entre grupos para determinar la no inferioridad del tratamiento. Probar seguridad, debe haber menos del 10 % (no inferioridad) límite) diferencia entre las proporciones de pacientes con RAM en los grupos Echinaforce y placebo. La alternativa hipótesis (HA) de interés era mostrar no inferioridad por determinando que la proporción de pacientes con RAM en el El grupo Echinaforce (E) sería menor que la proporción de pacientes con reacciones adversas en el grupo placebo (P) más delta (es decir, HA: $E < P + \delta$).

La hipótesis alternativa era aceptado cuando el límite superior de confianza del 95 % (dos caras) de la diferencia en proporciones entre Echinaforce y el placebo fue menor que delta. Para este estudio, delta (δ) fue 0.1, que corresponde al 10 %. La aparición de eventos adversos fue una variable de seguridad secundaria y se dedujo de la seguridad colectivo. La segunda pregunta que el participante respondió en el diario, "¿Crees que tienes un resfriado hoy?" fue respondida si o no. Durante los resfriados agudos, los síntomas "dolor de cabeza Escalofrío", "estornudo", "obstrucción nasal", "secreción nasal", "dolor de garganta", "tos" "malestar" fueron calificados en una escala de Likert de 4 puntos con 0 o sin entrada = ausencia, 1 = leve, 2 = síntomas moderados y 3 = severos. Además, el participante indicó en el diario la ingesta diaria de concomitante medicación y / o terapia. Esta matriz se basó en trabajo de Jackson y sus colegas, quienes describieron las características y síntomas de un resfriado común inducido viralmente [1] Su definición se acepta actualmente como la más válida método para diferenciar un resfriado de síntomas aislados (como fiebre del heno o alergias) que no se desarrollan en el cuadro clínico de un resfriado. Por lo tanto, se definió un episodio de frío como una puntuación mínima de síntomas totales de 14 (suma de más de 6 días consecutivos), y los participantes creían que tenían un rinorrea fría y / o reportada que duró 3 días. Un conjunto de tres variables profilácticas predefinidas se analizaron en una manera confirmatoria: (1) el número total de episodios de resfriado, (2) días acumulados del episodio, y (3) frío comediado episodios. Los tres parámetros fueron analizados individualmente con una prueba de ji al cuadrado para determinar si la proporción de eventos acumulados (es decir, episodios de resfriado) en el tratamiento los grupos correspondieron a la proporción del grupo subyacente muestras. El principal análisis de eficacia se centró en episodios con duraciones <9 días que ocurrieron en la intención de tratar (ITT) población La hipótesis nula fue rechazada cuando la estadística chi-cuadrado fue >3,84, lo que resultó en un valor $P < 0,05$. Del mismo modo, la incidencia de infecciones recurrentes en el conjunto grupo se comparó con las muestras del grupo subyacente con un análisis estadístico de chi-cuadrado. El análisis primario de la la eficacia preventiva estaba de acuerdo con el trabajo anterior de Schmidt y Schenk o Tiralongo [16, 26]. Las secreciones nasales se recolectaron durante las etapas

agudas de resfríos Las muestras se insertaron en un vial de transporte y se almacenaron en el sitio de estudio a -70°C . Al final del ensayo clínico, las muestras fueron analizadas por la presencia de virus respiratorios (Autoridades Provinciales de Servicios de Salud, PHSA; BC Center para el control de enfermedades, Vancouver, Canadá). Brevemente, el ARN era aislado de las secreciones nasales usando MagMax Express 96 Extractor de ácido nucleico (Applied BioSystems, Foster City CA) y cribado con un Panel de Virus Respiratorio. El rápido Panel multiplex (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza) podría detectar los siguientes virus (tipo / subtipo de virus): Influenza A H1 / H3, Influenza B, Virus Sincitial Respiratorio, Coronavirus 229E / OC43 / NL63 / HKU1, virus Parainfluenza 1-4, Metapneumovirus humano, Enterorhinovirus, Adenovirus y Bocavirus humano. Frecuencias de cada virus y de las infecciones por el virus membranoso entre el tratamiento grupos se compararon con los tamaños de grupo subyacentes usando un prueba de chi-cuadrado. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el SAS sistema (Versión 9.2) y Testimate 6.4 (IDV, Datenanalyse und Versuchsplanung, Gauting / Munchen).

Resultados

Un total de 755 sujetos de estudio fueron seleccionados y asignados a uno de los grupos de tratamiento entre octubre y noviembre 2009. De estos, 673 sujetos completaron el estudio; el último la visita del paciente se realizó a fines de abril de 2010. Ochenta y dos (10.9%) los sujetos suspendieron la prueba de forma prematura; de estos, 38 fueron fuera de contacto después de la aleatorización, 16 se retiraron consentimiento, 3 terminó el estudio debido a razones técnicas, 3 terminado debido a efectos ambientales intolerables o el deterioro de la la salud del participante, y 22 se retiraron por no documentar razón. Un diagrama de flujo completo de la disposición del participante se muestra en la Figura 1.

Datos demográficos y otras características basales

Los dos grupos eran comparables con respecto a la edad, el sexo, peso corporal, altura e índice de masa corporal (IMC). Ahí no hubo diferencia notable entre los grupos en anamnésico variables, incluida la presión arterial o la frecuencia cardíaca. Lo único variable que era significativamente diferente entre los grupos

era la susceptibilidad a los resfriados, medida como el número de resfriados experimentado en el pasado. Participantes en el grupo de placebo fueron significativamente menos susceptibles a las infecciones que aquellos en el grupo Echinacea ($P < 0.05$, prueba exacta de Fisher) (ver Tabla 1).

Análisis de variables de seguridad

Un total de 25 sujetos en el Grupo Echinaforce (9.0%) y 30 sujetos en el placebo el grupo (10.0%) experimentó 27 y 30 ADR, respectivamente. La diferencia porcentual fue -0.97% , con un límite superior del intervalo de confianza unilateral del $97,5\%$ del $3,6\%$, que es menos de 10% . En consecuencia, se demostró Echinaforce ser no inferior al placebo en la incidencia de RAMs según población de protocolo. Un total de 293 EA fueron informados por 177 sujetos tratados con Echinaforce y 306 EA fueron reportados por 172 sujetos en el grupo placebo (colectivo de seguridad). Cuatro AEs en el El grupo Echinaforce y 3 en el grupo placebo llevaron a interrupción del tratamiento (Tabla 2). No hubo EA severo observado con Echinaforce. Un EA severo (fiebre glandular) ocurrió con placebo, y esto requirió hospitalización. En general, no se pudo identificar ninguna diferencia significativa en la aparición de eventos adversos entre grupos, ya sea relacionados o no no relacionado con el fármaco del estudio (prueba exacta de Fisher). Esto hizo no cambia cuando se consideran los números totales, el sistema clase de órgano, o los términos preferidos (datos no mostrados). En las medidas hematológicas o bioquímicas no hay cambios significativos o clínicamente relevantes desde antes hasta después Tratamiento Echinaforce y en comparación con placebo fueron detectado No se encontraron anomalías después de los 4 meses exposición a Echinaforce. Preocupaciones de seguridad previamente reportadas como la inducción de reacciones alérgicas, leucopenia o enfermedades autoinmunes no se observaron en el tratamiento de Echinacea [27]. Alrededor del 64% de los participantes en el grupo Echinaforce y el 71% en el grupo placebo evaluó la tolerabilidad de el medicamento para ser "bueno." "muy bueno". No hubo diferencia significativa entre grupos.

Análisis de la eficacia profiláctica

La eficacia fue evaluada concurrente con las variables de seguridad a largo plazo tratamiento con Echinaforce. Definiciones de casos a priori fueron hecho para el

tamaño de la muestra (cálculo), metodología estadística, y medidas de probabilidad o punto final clínico. El grupo placebo tuvo un total de 188 episodios de resfrío con una duración colectiva de 850 días de episodio; en comparación, el grupo de Echinaforce tuvo 149 episodios con una duración colectiva de 672 días de episodio (población de ITT). La diferencia de eventos acumulados (episodios y episodios) días) entre los grupos de tratamiento cada uno de 26 % alcanzado significación estadística para los días del episodio ($P < 0.05$, chi-cuadrado prueba). Un total de 65 infecciones recurrentes se observaron en 28 participantes con Echinacea y 100 episodios en 43 sujetos bajo tratamiento con placebo. La diferencia del 59 % alcanzado significancia estadística también ($P < 0.05$, prueba de chi-cuadrado). La medicación simultánea fue un factor significativo en el estudio actual. En los grupos Echinacea y placebo, 58 y 88 episodios, respectivamente, fueron tratados con aspirina, paracetamol, o ibuprofeno. Por lo tanto, significativamente más (+ 52 %) los episodios de resfriado en el grupo placebo fueron tratados adicionalmente con analgésicos ($P < 0.05$, prueba de chi-cuadrado). La mediana de analgésicos medicados analgésicos era 0 en el Grupo Echinaforce y 1 en el grupo placebo. Se recolectó un total de 201 muestras de secreciones nasales en el estudio; 86 en el grupo Echinacea y 115 en el placebo grupo, una diferencia con significado límite ($P = 0.0663$, prueba de chi-cuadrado). En 128 muestras, se confirmó la presencia de un virus respiratorio. A lo largo de todo el estudio período, se detectaron 54 infecciones virales en Echinaforce grupo tratado y 74 fueron detectados en el grupo placebo. Curiosamente, el efecto más fuerte se observó con membranosos virus, como Corona-, Influenza-, Parainfluenza-, Respiratorio Sincitial y Metapneumovirus con 24 y 47 detectados infecciones en los dos grupos ($P < 0.05$, prueba de chi-cuadrado). En total, 14 infecciones virales recurrentes ocurrieron bajo Echinacea, i.e. a 34 bajo placebo. En estudios a largo plazo (aquí, 4 meses), cumplimiento representa un factor sensible. Por lo tanto, examinamos específicamente una población que tomó 100 % de la medicación recomendada para el estudio durante todo el período de estudio. Ochenta y ocho sujetos conformes en el grupo Echinacea informaron 36 infecciones y 155 días de episodios; en comparación, en el grupo placebo, se informaron 58 episodios con 268 episodios días. Esto representó una diferencia del 53 % en el número de días

del episodio A pesar de los bajos denominadores, esta diferencia fue altamente estadísticamente significativo ($P < 0.0001$, chi-cuadrado prueba). Se observaron efectos similares en un grupo que fue conformes en la documentación (es decir, informaron al menos un AE y / o un síntoma frío en el diario durante 4 meses). Sin embargo, estos análisis fueron de naturaleza exploratoria y sirvió para fundamentar los efectos preventivos de Echinacea en un grupo obediente Además, el grupo compatible fue menos afectado por factores de confusión.

Discusiones

Prevención de enfermedades leves a moderadas, como la común frío, requiere terapias con seguridad y eficacia satisfactorias perfiles. El resfriado común es particularmente necesario tratamientos preventivos, debido a su alta frecuencia y alta costos asociados de la enfermedad [3]. Se supone que el típico un adulto pasa hasta 2 años a lo largo de su vida con síntomas de resfriado [28]. A pesar de su prevalencia y el esfuerzo de investigación sustancial en el pasado, no se ha desarrollado un tratamiento preventivo específico hasta la fecha que tiene un perfil de seguridad tolerable para su uso en el largo término [7]. En el presente estudio, las variables de seguridad y eficacia fueron analizados en un total colectivo de 11,472 semanas o 2,868 meses de profilaxis de 717 sujetos. Usamos un método altamente sensible para detectar EA, e incluimos el experiencia del médico para evaluar la causalidad (RAM). Además, se realizaron extensas pruebas de laboratorio para examinar parámetros hematológicos y metabólicos. El perfil de seguridad general de Echinaforce fue muy bueno, basado en los EA totales, las RAM y las mediciones de laboratorio, dentro del grupo de tratamiento y en comparación con placebo Además, las evaluaciones de tolerabilidad global por los médicos y los participantes fueron bastante positivos. El hecho de que más del 75 % mencionó que tomarían el medicamento nuevamente indicó que un tratamiento de 4 meses con Echinaforce fue bien aceptado. Aunque los datos actuales no indicó ninguna preocupación de seguridad con Echinacea en un gran población y durante un período prolongado de tiempo, no podemos excluir completamente la posibilidad de efectos adversos raros y muy raros eventos con nuestros datos. El estudio también evaluó los episodios de frío utilizando un método aceptado desarrollado por Jackson et al. [1] los

estudio fue diseñado y lo suficientemente grande como para mostrar preventiva eficacia con suficiente poder. Empleamos un predefinido y definición de caso validado, cálculos de tamaño de muestra, estadística metodología y medidas de probabilidad de acuerdo a un enfoque confirmatorio [29]. Estadísticamente significativas diferencias entre Echinacea y placebo se encontraron para días de episodios acumulativos de frío y episodios comidos. En general, esperábamos alrededor de 1000 episodios de resfriado, pero observó solo 337 episodios de frío. Aunque el tratamiento efecto sobre el número de episodios de frío fue el mismo que para días acumulados del episodio, el poder estadístico era insuficiente para detectar una diferencia significativa entre los grupos para este parámetro. Una diferencia del 26 % entre grupos en un campo abierto, el estudio de prevención a largo plazo fue comparable con un estudio previo estudio sobre los efectos de los interferones administrados por vía nasal, y esta diferencia puede considerarse clínicamente relevante [13, 24, 25]. En el presente estudio, dos covariables confundieron la informó el resultado de manera significativa. Primero, los participantes en el El grupo Echinacea tenía una mayor susceptibilidad a los resfriados que aquellos en el grupo placebo En segundo lugar, los participantes en el grupo Echinacea informaron un uso menos frecuente de analgésicos clásicos y también de clorfenamina, una codeína / cocodamol o pseudoefedrina. El ajuste para estas covariables lo más probable es que haya resultado en un efecto aún mayor, más cercano a los resultados informados de los análisis y subgrupos virales que compartieron condiciones anamnésicas similares. Estudios previos han describió los problemas asociados con la evaluación de infecciones por resfriado puramente en motivos sintomáticos subjetivos [7, 30]. Por lo tan-

to, nuestro objetivo fue corroborar nuestros datos con análisis de virus en las secreciones nasales. Los virus se detectaron con éxito a través de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en alrededor del 60 % de las muestras. Fue difícil sacar conclusiones sobre virus específicos, debido al bajo número total de muestras. Por lo tanto, apuntamos a confirmar nuestros datos in vitro, que mostraron que Echinacea tenía un fuerte antiviral efectos contra virus membranosos [31, 32]. De hecho, agrupando las incidencias de Influenza, Parainfluenza, RSV, Metapneumovirus, o Coronavirus, encontramos un total de 47 infecciones en el grupo placebo y solo 24 infecciones en el Grupo de equinácea ($P = 0.0114$, prueba de chi-cuadrado). La reducción individual en la infección depende del tipo de virus respectivo. Estos resultados fueron completamente consistentes con estudios previos por Pleschka et al. que demostró efectos antivirales similares con la misma preparación utilizada en el presente estudio [31, 32].

Conclusiones

El presente trabajo describió el ensayo clínico más grande hasta la fecha que probó la seguridad y eficacia de Echinacea e investigó su riesgo / beneficio en un tratamiento a largo plazo. el tratamiento con Echinaforce durante 4 meses parecía ser beneficioso por muchas razones. Primero, Echinaforce mostró un perfil de seguridad ventajoso; no indujo ningún riesgo a la salud superior al reportado con el tratamiento con placebo. Segundo, el tratamiento prolongado con Echinaforce se asoció con beneficios terapéuticos significativos. En general, los resultados de riesgo / beneficio de este estudio clínico sugirió que el tratamiento a largo plazo con E. purpurea se puede recomendar.