

# Echinacea Formula (Echinaforce R Hotdrink): Efectos de una fórmula patentada de equinácea comparada con Oseltamivir en el tratamiento temprano de la influenza

*Stephanie Maxine Ross, MHD, MS, HT, CNC, PDMT*

## Resumen

Un extracto de *Echinacea purpurea* es tan efectivo como el oseltamivir en el tratamiento temprano de la gripe. La influenza, comúnmente llamada "gripe", se caracteriza por una infección viral del tracto respiratorio inferior que incluye la aparición aguda de tos y fiebre, acompañada de síntomas sistémicos como dolor de cabeza, sudoración y / o escalofríos, fatiga, malestar y mialgia[1]. Se sabe que los virus de la influenza se replican predominantemente en los epitelios de las vías respiratorias, así como en otros tejidos y órganos del hospedador que conducen a la congestión, inflamación y necrosis de las vías respiratorias[2]. A diferencia del resfriado común, la gripe puede causar una enfermedad grave y puede dar lugar a complicaciones potencialmente mortales, especialmente en individuos considerados de alto riesgo, como niños pequeños, ancianos, mujeres embarazadas y personas con sistemas inmunológicos comprometidos. En los Estados Unidos, las infecciones agudas del tracto respiratorio influyen gravemente en la morbilidad y la mortalidad durante las temporadas de otoño e invierno, y la gripe desempeña un papel central en este contexto. Los Centros para el Control de Enfermedades actualmente recomiendan inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento temprano de la influenza. El inhibidor de la neuraminidasa oseltamivir ha demostrado ser eficaz en la reducción de la duración y la intensidad de los síntomas asociados a la gripe. El éxito del tratamiento farmacológico depende de la sensibilidad de los virus de la gripe en circulación en cualquier año dado porque el virus de la gripe varía de un año a otro. Los inhibidores de la neuraminidasa, aunque son efectivos, están

asociados con efectos adversos que incluyen náuseas, vómitos, fiebre y cambios de comportamiento, entre otros. Según Jefferson et al[3], seguridad. Los problemas, el riesgo de resistencia al fármaco, la disponibilidad y la importancia de la administración temprana pueden comprometer la amplia aplicación de los inhibidores de la neuraminidasa. La actividad antiviral está presente en ciertas fitomedicinas (hierbas medicinales), incluida la *Echinacea*, que ha demostrado actividad antiviral contra los virus de la gripe y tiene una referencia histórica establecida para el tratamiento de resfriados y gripe. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, doble simulado, multicéntrico, controlado, se comparó la eficacia de una formulación patentada de *Echinacea purpurea* (Echinaforce Hotdrink) con el inhibidor de la neuraminidasa oseltamivir para el tratamiento temprano de la influenza. Los resultados del estudio mostraron que Echinaforce Hotdrink fue tan eficaz como el oseltamivir en el tratamiento temprano de las infecciones por el virus de la gripe diagnosticadas clínicamente, con un riesgo reducido de complicaciones y efectos adversos.

## Echinacea purpurea L.[4]

*Echinacea purpurea* L. (Fam: Asteracea) se conoce comúnmente como coneflower púrpura debido a su distintiva coloración de pétalos y su configuración floral tipo margarita. La equinácea es originaria de América del Norte y tiene un significado histórico como planta medicinal para los nativos americanos que utilizaron preparaciones de raíz para tratar la tos, el malestar digestivo y aliviar el dolor asociado con el dolor de garganta y el dolor de muelas. Hoy en día, la equinácea

se usa principalmente para reducir los síntomas y la duración de los resfriados, la gripe y las infecciones del tracto respiratorio superior y para ayudar a estimular la actividad del sistema inmunológico. La fitoquímica, la farmacología y las propiedades medicinales de las preparaciones de *Echinacea* varían según la especie y la parte de la planta utilizada. La *Echinacea purpurea*, que es una de las especies de plantas medicinales más estudiadas y cultivadas, se ha utilizado como preventivo de enfermedades infecciosas en los sistemas respiratorios superiores e inferiores[5,6]. La composición química compleja de la equinácea. Las partes aéreas y de la raíz de *Purpurea* incluyen derivados del ácido cafeico (0,6 % -2,1 % raíces), incluido el ácido cichórico (1,2 % -3,1 % flores), alcaloides (0,001 % -0,4 %), polisacáridos solubles en agua (arabinoxilano y arabinogalactan) y flavonoides de quercetina y kaempferol (0,48 %), que se acreditan por las actividades inmunoestimulantes y antiinflamatorias observadas[7]. La raíz de *Echinacea purpurea* se diferencia en sus constituyentes de las partes aéreas de la planta por contener derivados de poliacetileno, polisacáridos (fructosanos, arabinogalactanos) y glicoproteínas que consisten en un 3% de proteínas. La actividad inmunoestimulante de *Echinacea purpurea* es el resultado de su efecto combinado de varios constituyentes químicos y es causada por 3 mecanismos: activación de fagocitosis, estimulación de fibroblastos y el aumento de la actividad respiratoria que resulta en el aumento de la movilidad de los leucocitos[8]. Varios estudios *in vivo* indican que los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de *Echinacea purpurea* son el resultado de una mayor inmunidad innata a través de la administración de los activos de la planta y que el sistema inmunológico se fortalece contra las infecciones patógenas mediante la activación de macrófagos, neutrófilos, leucocitos polimorfonucleares y células asesinas naturales. Además, las alcaloides farmacológicamente activas están particularmente implicadas en el efecto inmunomodulador. *Echinacea purpurea* ha demostrado una potente actividad antiviral contra virus con membranas que incluyen rinovirus específicos (1A y 14), virus de la influenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus tipos 3 y 11, y virus herpes simple tipo 1[9]. El extracto hidroacético estandarizado de *Echinacea purpurea* recién cosechada tiene muestra una fuerte actividad antiviral contra varios virus de la influenza, incluyendo H1N1, H3N2, H5N1, H7N7 y H1N1pdm2009[10]. Además de

la acción inhibitoria directa de *Echinacea* contra los virus de la influenza, sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras contribuyen a su actividad fitofarmacológica general.

### **Sambucus nigra**

*Sambucus nigra* var. *canadensis* L. (Fam: Caprifoliaceae), o saúco, se ha usado con fines medicinales desde el siglo V, BC y se registra en los escritos de Hipócrates, Dioscórides y Plinio. El saúco se ha utilizado históricamente como diaforético, diurético, astringente, laxante y emético. Un jarabe endulzado que se hizo a partir del jugo extraído de las bayas de saúco eran un remedio tradicional para los resfriados, la tos y las condiciones bronquiales. Los pueblos indígenas nativos utilizaron la baya del saúco para tratar el reumatismo, los resfriados y la fiebre. En la medicina herbal moderna, los extractos de saúco se usan principalmente para el tratamiento de resfriados, influenza, afecciones febriles y por sus efectos inmunomoduladores. Aunque las hojas, la corteza y las flores se han utilizado en fitomedicinas, la mayoría de los estudios clínicos se han realizado en la baya (fruta). Las frutas de saúco contienen varios constituyentes activos, incluidos los flavonoides (quercetina y rutina), las antocianinas (cianuración-3-glucósido y la cianuración-3-sambubiósida), los glucósidos cianogénicos (incluida la sambunigrina) y las vitaminas A y C. Aunque la farmacocinética de varias de las Los constituyentes no se comprenden completamente, los flavonoides y las antocianinas parecen ser los principales compuestos biológicamente activos. Los estudios clínicos han encontrado que los extractos de saúco pueden inhibir las infecciones por influenza A y B, y los estudios preclínicos han mostrado efectos antivirales.1 Los estudios clínicos han demostrado que los flavonoides se unen a la superficie del virus de la influenza H1N1 e interfieren con el reconocimiento y / o la unión del receptor de la célula huésped.[11]

### **Objetivo[12]**

El objetivo principal de este estudio fue comparar una formulación patentada de la medicina herbaria *Echinacea purpurea* (*Echinaforce Hotdrink*) con el inhibidor de la neuraminidasa oseltamivir para el tratamiento de la influenza.

### **Agentes de Prueba**

El material de prueba de fitomedicina que se utilizó en el ensayo clínico fue el concentrado comercialmente

disponible Echinaforce Hotdrink (A. Vogel Echinaforce, www.Avogel.ca, Estados Unidos; A. Vogel Bioforce AG, Roggwil, Suiza), un extracto hidroalcohólico patentado (65 % v / v) de *Echinacea purpurea* recién cosechada. Las tinturas de la hierba (relación de extracción del fármaco 1:12) y de las raíces (relación de extracción del medicamento 1:11) se combinan en una proporción del 95 % al 5 %. Echinaforce Hotdrink contiene 228 mg / ml de extracto de hierba de *Echinacea purpurea*, 12 mg / ml de extracto de raíz de *Echinacea purpurea*, 276.5 mg / ml de jugo de baya de *Sambucus nigra* y excipientes que producen 1 ml de Echinaforce Hotdrink. El material de prueba de comparación fue el inhibidor de la neuraminidasa oseltamivir que se proporcionó como una sobreen capsulación (cápsulas de gelatina verde oscuro) de las cápsulas de oseltamivir originales (Tamiflu 75 mg; Hoffmann-La Roche AG, Basilea, Suiza). El placebo consistía en cápsulas de gelatina que contenían celulosa microcristalina que eran indistinguibles del material de prueba que contiene oseltamivir.

## Diseño de Estudio

Este estudio fue un ensayo clínico multicéntrico controlado aleatorio, doble ciego, paralelo y de doble simulación que se realizó en 29 prácticas generales durante un período de 10 días en el área de Praga en la República Checa. Los participantes del estudio (n = 473) consistían en su mayoría de adultos, entre 18 y 70 años de edad (n = 464); con una edad media de 37 años y 9 (n = 9) niños y adolescentes de 12 a 17 años que cumplieron con los criterios de inclusión de los síntomas tempranos de la gripe aguda. Los criterios de inclusión correspondieron al período de circulación de los virus de la influenza comunes a la comunidad desde noviembre de 2013 hasta abril de 2013. Los pacientes con influenza clínicamente diagnosticada se reclutaron lo antes posible, menos de 48 horas después del inicio inicial de los síntomas. El diagnóstico clínico de influenza se basó en la presencia de al menos 1 síntoma respiratorio, que incluye dolor de garganta, tos o síntomas nasales, 1 síntoma sistémico (p. Ej., Cefalea, sudor y / o escalofríos, fatiga, malestar y mialgia) y fiebre ( $\geq 37.8^\circ$ ). Además, a los sujetos se les proporcionaron pruebas con hisopo nasal de las secreciones nasales para la identificación viral, lo que mejoró la especificidad del diagnóstico. Los requisitos previos para la inclusión consistían en un peso corporal superior a 40 kg, buena salud general, una prueba

de embarazo negativa y un consentimiento informado firmado. Los criterios de exclusión consistieron en la ingesta de medicamentos esteroides o inmunosupresores; vacunación contra la influenza en los últimos 12 meses; agentes antimicrobianos en el último mes; enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, trastornos respiratorios; reacción alérgica conocida a las plantas de la familia Asteraceae (Compositae); Abuso de alcohol o drogas, y otras limitaciones.

## Procedimiento

Durante la visita de admisión inicial, a los pacientes elegibles se les realizó un examen físico; se evaluaron la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y se tomaron muestras de sangre y secreciones nasales. Los participantes recibieron una revista para registrar los síntomas diarios de influenza durante el período de tratamiento. Los valores de referencia físicos, incluidos el ritmo cardíaco y la presión arterial, fueron similares en los grupos de tratamiento. Los pacientes elegibles se asignaron al azar para recibir tratamiento con Echinaforce Hotdrink o con oseltamivir. A un total de 237 pacientes (n = 237) se les administró el jarabe Echinaforce Hotdrink y las cápsulas de placebo de oseltamivir. Los pacientes en este grupo de prueba recibieron instrucciones de tomar 5 ml de jarabe Echinaforce Hotdrink disuelto en 150 ml de agua caliente, 5 veces al día durante los primeros 3 días, luego 5 ml del jarabe, 3 veces por día durante los siguientes 7 días. período. Al mismo tiempo, estos pacientes recibieron instrucciones de tomar cápsulas de placebo de oseltamivir dos veces al día durante cada uno de los 10 días. En el grupo de prueba de oseltamivir (n = 236), se siguió el mismo régimen, pero con Echinaforce Hotdrink placebo y 1 cápsula de oseltamivir administrada dos veces al día durante los primeros 5 días, seguida de las cápsulas de placebo de oseltamivir durante los 5 días restantes.

## Evaluación del tratamiento

Los participantes registraron sus síntomas de influenza por la mañana y por la noche, durante todo el período de estudio o hasta la recuperación. La gravedad de la tos, congestión nasal, dolor de garganta, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mialgia, malestar, sudoración y / o escalofríos se registraron en una escala de 0 a 3 (0 = no presente, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = severo).

Se midió la temperatura corporal axilar; se observaron trastornos del sueño y la capacidad de reanudar las actividades diarias regulares, junto con la aparición de cualquier complicación (por ejemplo, sinusitis, bronquitis o neumonía). Los pacientes y los médicos de cabecera calificaron la tolerabilidad y la eficacia de forma subjetiva mediante una escala de Likert de 1 a 4 (1 = muy buena, 2 = buena, 3 = moderada y 4 = mala). La proporción acumulativa de pacientes que se recuperaron de los síntomas de influenza después del primer, quinto y décimo día de tratamiento se seleccionó como el punto final primario del estudio. La recuperación se definió como el primer día en que los síntomas se calificaron como leves o ausentes en la noche. Las variables secundarias incluyeron resultados medidos de la temperatura corporal, días sin trastornos del sueño y el tiempo requerido para reanudar las actividades normales.

### **Resumen de Resultados**

Se evaluó el análisis del total de pacientes con influenza

clínicamente diagnosticada, y los resultados indicaron que tanto el jarabe Echinaforce Hotdrink como el tratamiento con oseltamivir fueron eficaces. La recuperación de los síntomas de la influenza se observó en los 2 grupos de tratamiento: 1,5 % versus 4,1 % después del día 1, 50,2 % versus 48,8 % después de 5 días, y 90,1 % versus 84,4 % después de 10 días de tratamiento con Echinaforce y oseltamivir, respectivamente. La incidencia de complicaciones fue menor con Echinaforce Hotdrink en comparación con oseltamivir (2,46 % frente a 6,45 %;  $P = .076$ ) y se observaron menos efectos secundarios adversos en el grupo de tratamiento con Echinaforce Hotdrink. Los investigadores concluyeron que los resultados del estudio sugieren que Echinaforce Hotdrink es tan eficaz como el inhibidor de la neuraminidasa oseltamivir en el tratamiento temprano de las infecciones por influenza clínicamente diagnosticadas y virológicamente confirmadas en pacientes sin enfermedades concomitantes y que no se consideran parte de una población "en riesgo". No hubo limitaciones reportadas para este estudio.