

EQUINÁCEAS EN APARATO RESPIRATORIO. SITUACIÓN ACTUAL

María Emilia Carretero Accame¹, Teresa Ortega²

RESUMEN

*Bajo la denominación de equináceas, se encuentran plantas muy utilizadas en fitoterapia para afecciones respiratorias. Pertenecen al género *Echinacea* de la familia Compuestas o Asteraceas. Entre sus componentes principales, relacionados con sus actividades terapéuticas figuran ácidos fenólicos y derivados, aceite esencial, poliacetilenos, alcanidas, y polisacáridos. Las primeras referencias sobre sus efectos potenciadores del sistema inmune se publicaron a principios del s. XX, cuando se observó un incremento en la fagocitosis de la bacteria de la tuberculosis. Estos efectos se atribuyen principalmente a los derivados del ácido cafeico, polisacáridos y glucoproteínas, aunque su biodisponibilidad aún se cuestiona en la actualidad. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) indica la utilización de raíz de *E. purpurea*, únicamente en base a su uso tradicional, en el tratamiento de los síntomas del resfriado común y para manchas o granos debidos a acné leve. Sin embargo, la parte aérea florida de esta especie está indicada, en uso bien establecido, para la prevención a corto plazo y el tratamiento del resfriado común, y en uso tradicional, en heridas superficiales pequeñas. Un reciente metanálisis ha valorado la eficacia y seguridad en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior en niños, encontrándose que los resultados no fueron suficientemente consistentes para proporcionar evidencia clínica para la administración de la planta en esta indicación.*

- **Carretero Accame ME, Ortega T.** Equináceas en aparato respiratorio. Situación actual. *Panorama Actual Med.* 2018; 42 (414): XXX-XXX

INTRODUCCIÓN

Bajo la denominación de equináceas, se encuentran plantas muy utilizadas en fitoterapia para afecciones respiratorias. Pertenecen al género *Echinacea* de la familia Compuestas o Asteraceas. El nombre genérico proviene de la palabra griega *echinos* que significa erizo o erizo de mar, en referencia al aspecto espinoso del cono central de la mayoría de las flores del género, una vez que se han desarrollado las semillas. Todas las especies son originarias de la zona este y centro de América del Norte (estados americanos de Michigan, Iowa, Illinois, Ohio, Missouri, Virginia, Oklahoma Louisiana y Georgia), en praderas húmedas y bosques abiertos. En ocasiones crecen espontáneamente en suelos bastante húmedos, adyacentes a ríos y arroyos.

Las equináceas son plantas herbáceas, perennes, de porte elevado (60 a 120 cm), con tallos rígidos, en parte subterráneos (rizomas), algo ramificados en su parte superior. Las hojas son alternas, ovadas a lanceoladas, con los márgenes dentados gruesos e irregulares, de color verde oscuro, cubiertas de pelos gruesos, de mayor tamaño en la base del tallo (15 x 10 cm), y más estrechas en la parte superior. Las flores se disponen en capítulos de tamaño apreciable (aproximadamente 10 a 15 cm de diámetro), con flores

¹ Profesora Emérita Complutense. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

² Profesora Titular. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

liguladas largas de colores rosado a púrpura, aunque en algunas especies son de color casi blanco, y la parte central ocupada por flores tubulares de color rosa anaranjado. En inglés reciben el nombre de *coneflower* haciendo alusión a la presencia de un receptáculo en forma de cono en la base del capítulo floral o también como *black sampson*. Los frutos son aquenios. Florecen entre junio y agosto y son fácilmente cultivables. Con fines medicinales se cultivan en Estados Unidos, Canadá, y en el continente europeo, principalmente en Alemania. Debido a la vistosidad de sus flores, se emplea como ornamental en la decoración de espacios ajardinados por otras muchas zonas del mundo.

Aunque en ocasiones se han llegado a describir más de 20 especies diferentes, especialistas botánicos han agrupado las que presentan variaciones menores, aceptando como válida la revisión realizada en 1968 por McGregor, en la cual se reconocen 9 especies: *Echinacea purpurea* (L.) Moench.; *E. angustifolia* DC.; *E. pallida* (Nutt.) Nutt.; *E. atrorubens* (Nutt.) Nutt.; *E. laevigata* (F.E. Boynton & Beadle ex C.L. Boynton & Beadle) S.F. Blake; *E. paradoxa* (J.B.S. Norton) Britt., de color amarillo; *E. sanguinea* Nutt., la más meridional; *E. speciosa* Paxton, considerada por algunos autores como sinonimia de *E. purpurea*; y *E. tennesseensis* (Beadle) Small. En una revisión posterior se llegó incluso a reducir a 4 especies, considerando *E. angustifolia* como variedad de *E. pallida* (*E. pallida* var. *angustifolia*).

En fitoterapia se utilizan principalmente las tres primeras: raíces y jugo obtenido de la parte aérea en fresco de *E. purpurea* y los órganos subterráneos de *E. angustifolia* y *E. pallida*, para la prevención y tratamiento de infecciones bacterianas, fúngicas o virales especialmente del tracto respiratorio superior.

La Real Farmacopea Española incluye tres monografías correspondientes a la parte aérea de *E. purpurea* y a las raíces de *E. purpurea* y *E. angustifolia*:

- Echinaceae purpureae herba: “Partes aéreas floridas, enteras o cortadas, desecadas, de *Echinacea purpurea* (L.) Moench.”. Debe contener como mínimo un 0,1% por ciento de la suma de ácido caftárico y ácido achicórico, referido a la droga desecada.
- Echinaceae purpureae radix: “Partes subterráneas, enteras o cortadas, desecadas, de *Echinacea purpurea* (L.) Moench.”. Debe contener como mínimo un 0,5% de la suma de ácido caftárico y ácido achicórico, referido a la droga desecada.
- Echinaceae angustifoliae radix: “Partes subterráneas desecadas, enteras o cortadas de *Echinacea angustifolia* (D.C.)”. Debe contener como mínimo un 0,5% de equinacósido, referido a la droga desecada.

La Farmacopea europea incluye además Echinaceae pallidae radix: “Partes subterráneas enteras o cortadas, desecadas, de *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt.”. Debe contener como mínimo un 0,2% de equinacósido, referido a la droga desecada.

PRINCIPIOS ACTIVOS

La composición química es muy variable dependiendo no solo de la especie y sus posibles *quimiotipos*, sino también de las condiciones de cultivo y procesado, de la parte de la planta empleada (droga) e incluso del procedimiento de extracción. Más aún, diversos estudios relacionan la composición química y por tanto la eficacia de los preparados con la presencia en las plantas de origen, y por tanto en los fitopreparados, de diferentes colonias de microorganismos endófitos o procedentes de la rizosfera. Por ello es importante la normalización de los preparados destinados a prevenir o curar enfermedades, pudiendo llegar incluso a ser necesaria la determinación mediante análisis genético de esos microorganismos.

Entre sus componentes principales, relacionados con sus actividades terapéuticas figuran ácidos fenólicos y derivados, aceite esencial, poliacetilenos, alcaloides, y polisacáridos. Las raíces de las equináceas contienen ácidos fenólicos libres y esterificados, principalmente ácido caféico y sus derivados, como ácido

clorogénico e isoclorogénico, cinarina en *E. angustifolia*, ácido caftárico (monocafeato del ácido tártrico) o ácido achicórico o chicórico (dicafeato del ácido tartárico) sobre todo en *E. purpurea*, o equinacósido (éster osídico del ácido cafeico) en *E. angustifolia* y *E. pallida*.



El aceite esencial, más abundante en las raíces, presenta una composición muy variable entre las diferentes especies e incluso entre poblaciones de la misma especie. Entre los componentes mayoritarios figuran monoterpenos (alfa-pineno, beta-pineno, borneol, alfa-felandreno, beta mirceno), diferentes sesquiterpenos (germacreno D, cariofileno y su óxido, alfa cadinol), y naftaleno. De todos ellos, germacreno D parece ser el más abundante.

Se han identificado además compuestos lipófilos como ácidos grasos de cadena larga, poliacetilenos y alcanidas muy insaturadas (isobutilamidas de ácidos poliénicos), más abundantes en las partes aéreas y ausentes en *E. pallida*. Estos compuestos son fácilmente oxidables, por lo que disminuye su concentración durante el almacenamiento prolongado. Se encuentran además polisacáridos de elevado peso molecular como inulina, arabinoramnogalactanas y heteroxilanas, flavonoides, fitosteroles y alcaloides indolizidínicos,

USOS TERAPÉUTICOS

En los últimos años se ha observado un fuerte incremento en las ventas de esta planta, siendo la octava mas vendida en EE UU (60,1 millones de dólares en ventas minoristas) y, aunque no aprobada por la *Food and Drug Administration*, se emplea en el tratamiento de infecciones del aparato respiratorio de origen bacteriano, como estimulante del sistema inmune, como adyuvante en el tratamiento de candidiasis crónica en mujeres, y para favorecer la cicatrización. También se ha incorporado a otras medicinas tradicionales como el Ayurveda y la Medicina Tradicional China, en la prevención y tratamiento de infecciones del aparato respiratorio superior.

Los nativos americanos (Cheyenne, Choctaw, Dakota, Delaware, Fox Kiowa, Montana, Omaha Pawnee, Ponca, Sioux, y Winnebago) han empleado tradicionalmente las equináceas para el tratamiento de cólicos estomacales y dispepsia, dolor de cabeza, garganta y muelas, procesos inflamatorios, convulsiones y para el tratamiento de mordeduras de serpientes.

La experimentación ha permitido comprobar su actividad antimicrobiana, antiviral, antiinflamatoria, inmunomoduladora y antioxidante. Como ya se ha comentado, se atribuye su actividad a la presencia de ácidos fenólicos, alcanidas, aceite esencial y polisacáridos, principalmente. El extracto lipofílico parece ser mas activo que el hidrofílico.

Numerosos ensayos *in vitro* e *in vivo* se han dedicado al estudio de la actividad antimicrobiana, antiviral, inmunomoduladora y antiinflamatoria. En cuanto a la actividad antimicrobiana, se han realizado abundantes estudios que evidencian la actividad antibacteriana, antifúngica y antiviral de diferentes preparados de equinácea. Extractos de la parte aérea de *E. purpurea* por ejemplo, han resultado activos sobre *Candida albicans* y sobre *Saccharomyces cerevisiae*. En otro estudio con diversas bacterias patógenas la equinácea fue especialmente activa sobre *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Legionella pneumophila*. El extracto n-hexánico en combinación con luz UV (fototoxicidad) ha

demostrado ser capaz de inhibir diferentes hongos como *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida shehata*, *Candida kefir*, *Candida albicans*, *Candida steatulica*, y *Candida tropicalis*.

Los componentes aislados también han demostrado eficacia. Por ejemplo, equinacósido es activo frente a *Staphylococcus aureus* (6 mg: dosis equivalente a una unidad de penicilina) y los poliacetilenos de las raíces de *E. angustifolia* y *E. purpurea* frente a *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. En un estudio *in vitro* se comprobó que la infusión de equinácea ejerce un efecto sinérgico con antibióticos (eritromicina, ciprofloxacino y ampicilina) sobre *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (MSSA).

Sobre infecciones del tracto respiratorio superior, las equináceas han demostrado ser activas frente a diversos virus por lo que se utilizan en resfriados y gripe. No obstante, los mecanismos de acción antiviral no están perfectamente elucidados. Algunos preparados de *E. purpurea* han demostrado tener la capacidad de interferir con los virus (Influenza, Herpes simplex) durante su contacto inicial con las células hospedadoras y durante el proceso de diseminación del virus desde las células infectadas, mientras resulta ser poco eficaz a nivel intracelular. El ácido chicórico ha demostrado ser capaz de inhibir la integrasa VIH-1 y la replicación del virus.

No obstante, como ya se ha comentado, en los últimos años se están publicando investigaciones que relacionan dichas actividades con la presencia en la propia planta o alrededor de sus órganos subterráneos de bacterias endófitas o rizosféricas, respectivamente, capaces de sintetizar compuestos activos y por tanto configurándose como responsables de parte de la eficacia frente a patógenos de estas drogas. Por ejemplo, en los tallos y hojas de *E. purpurea* se ha identificado *Arthrobacter* sp. cepa *EpSL27* capaz de resistir niveles elevados de estrés oxidativo y de inhibir bacterias patógenas multirresistentes capaces de provocar infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos.

Las primeras referencias sobre sus efectos potenciadores del sistema inmune se publicaron a principios del s. XX, cuando se observó un incremento en la fagocitosis de la bacteria de la tuberculosis. Estos efectos se atribuyen principalmente a los derivados del ácido cafeico, polisacáridos y glucoproteínas, aunque su biodisponibilidad aún se cuestiona en la actualidad. Investigaciones recientes han detectado concentraciones apreciables de alcaloides en sangre, tras la administración de preparados de equinácea por vía oral.

Efectivamente, la actividad inmunoestimulante se debe por una parte a la activación de la fagocitosis, además de a la estimulación de fibroblastos y mejora de la actividad respiratoria. Lo cierto es que esta especie mejora la inmunidad innata previniendo de infecciones patógenas por activación de neutrófilos, macrófagos, leucocitos PMN y células “natural killer”, primera línea para la defensa autoinmune frente a infecciones.

Se ha comprobado que la administración del zumo fresco obtenido a partir de *E. purpurea* normaliza significativamente la proliferación de esplenocitos y la actividad de las células NK en ratones sometidos a estrés por inmovilización, proceso que afecta negativamente al sistema inmune de los animales. El tratamiento con el jugo de equinácea incrementa el número de linfocitos T (CD⁴⁺ y CD⁸⁺), restaurando los niveles plasmáticos de citocinas, incluidas IL-6, IL-10 y IL-17, así como la expresión mRNA de esas citocinas en el bazo.

Los preparados de equinácea inhiben la liberación de diferentes mediadores de la inflamación como las citocinas IL-4, IL-6, IL-8 y TNF α , entre otros. En un estudio en el que se emplearon células epiteliales de amígdala humanas, encargadas del reconocimiento de los componentes de la pared de los microorganismos y por tanto, primera línea de defensa del organismo frente a las infecciones del tracto respiratorio superior, se confirmó que los extractos acuosos y etanólicos de flores de *E. purpurea* eran capaces de actuar sobre la liberación de IL-8, péptidos como defensina beta 2 (hBD-2) implicados en la inmunidad innata y factores quimiotácticos como el péptido activador de neutrófilos epiteliales ENA-78 y

la proteína quimiotáctica de granulocitos 2 (GCP-2). De esta forma se podría justificar la eficacia de los preparados de equinácea para mejorar la inflamación asociada a faringitis estreptocócica.

También se ha comprobado la eficacia antiinflamatoria y analgésica del aceite esencial de las raíces de *E. purpurea* utilizando modelos animales *in vivo* (inflamación inducida por carragenina y dolor visceral provocado por ácido acético, en ratón). También se ha observado que la raíz de *E. purpurea* reduce el edema inducido por carragenina en ratón de forma similar a la indometacina. La equinácea se comporta como inhibidor de COX-1 y en menor medida de COX-2.

En estudios recientes se ha comprobado cómo las equináceas no ejercen solo un efecto sobre el ataque viral sino que también pueden prevenir las infecciones causadas por bacterias oportunistas (neumonía), principales responsables de la mortalidad atribuida a las epidemias víricas. La adhesión de estas bacterias a las células epiteliales del árbol respiratorio se ve favorecida por el propio ataque viral, por ejemplo el virus de la gripe incrementa la expresión de moléculas intracelulares de adhesión (ICAM-1) y de receptores específicos para el factor activador de plaquetas (PAFr), además de alterar la barrera de protección natural de los epitelios de vías respiratorias mediante la iniciación de un proceso inflamatorio. Pues bien, en un ensayo *in vitro* con células bronquiales (BEAS-2B) se comprobó como un preparado comercial normalizado, correspondiente a un extracto etanólico de partes aéreas frescas y raíces de *E. purpurea* fue capaz de disminuir la sobreexpresión de ICAM-1 inducida por el virus y por tanto la adhesión celular de *Haemophilus influenzae* o el acoplamiento de rinovirus. Se observó igualmente una disminución en la expresión del PAFr y fibronectina, disminuyendo la adhesión de *Stafilococcus aureus*, si bien los efectos fueron de menor magnitud que en el caso anterior. Por otra parte, el preparado de equinácea inhibió de forma dosis dependiente la expresión de NFkappaB y la liberación de citocinas inflamatorias (IL-6 y IL-8) inducida por LPS en esas células, incluso en ausencia del virus, lo que parece demostrar que la actividad va mas allá de una actuación directa sobre los mecanismos de supervivencia y propagación del virus.

Respecto a los ensayos clínicos, se han publicado diversas revisiones y meta-análisis con resultados no muy concluyentes. Así, en un meta-análisis publicado en el año 2015, que incluyó 6 ensayos clínicos de elevada calidad metodológica para un total de 2548 pacientes, ya se confirmó la eficacia de las equináceas para evitar recurrencias de infecciones y complicaciones, como neumonías, bronquitis, sinusitis, otitis y amigdalitis. Se estimó una significativa reducción del 50% en el riesgo general de desarrollar complicaciones tras el tratamiento con diferentes preparados de equinácea, siendo mas relevante en el caso de neumonías producidas por *H. influenzae*.

Por tanto, la utilización de equinácea en la prevención y tratamiento de infecciones respiratorias no solo prevendría la incidencia de complicaciones de mayor o menor gravedad, sino que también podría evitar que la antibioterapia preventiva utilizada por los especialistas pueda dar lugar a fenómenos de resistencia.

En una revisión sistemática y metanálisis publicado también en 2015 sobre especies medicinales empleadas en el tratamiento de la tos, como uno de los síntomas del catarro e infecciones del tracto respiratorio superior, se revisaron las publicaciones recogidas en las principales bases de datos referentes a ensayos clínicos aleatorizados y controlados, tanto en niños como en adultos, en principio por tanto, ensayos de elevada calidad. De los 887 artículos encontrados en un primer momento, se fueron excluyendo por causas diversas bastantes de los mismos, quedando 34 para la revisión y 16 incluidos en el meta-análisis. De los 34, ocho se refieren a preparados líquidos y sólidos de equinácea. El total de pacientes en los 8 ensayos fue de 1130, en uno participaron niños de entre 7 y 12 años y en los siete restantes, adultos. Las dosis administradas de equinácea variaron entre 300 mg y 6 g diarios durante una a doce semanas.

Los resultados fueron dudosos. Solo en uno de los estudios se observó una mejoría significativa de la tos nocturna, pero algunos pacientes notificaron una mejoría en otros síntomas y en dos ensayos se comprobó una disminución de la duración de los síntomas generales del resfriado. En dos estudios se observó una evidencia limitada de los beneficios de esta planta medicinal respecto a los controles. No se presentaron apenas efectos adversos y estos fueron leves y principalmente de tipo gastrointestinal.

Aunque en general se consideran trabajos de buena calidad, son muy heterogéneos tanto en su diseño como en los preparados utilizados, forma de administración, duración del tratamiento, etc., lo que dificulta su evaluación, por lo que sería necesario realizar más ensayos.

Por último, en el año 2017 se ha publicado otro metanálisis para valorar la eficacia y seguridad de diferentes preparados fitoterápicos utilizados en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior en niños. Se incluyeron 11 ensayos clínicos aleatorizados y controlados de los cuales 4 correspondían a equinácea. Los resultados no fueron suficientemente consistentes para proporcionar evidencia clínica para la administración de la planta. Solo en uno, se observó una limitada evidencia sobre su eficacia como preventivo.

Son varias las investigaciones que ponen de manifiesto las propiedades beneficiosas sobre la piel. Su capacidad para favorecer la cicatrización se atribuye a su fracción polisacárida (equinacina B) ya que mediante la producción del complejo polisacárido-ácido hialurónico, inhibe la hialuronidasa y promueve el crecimiento fibroblástico.

Por otra parte, las alquilamidas (isobutilamidas de los ácidos dodeca-2E,4E,8Z,10Z-tetranoico y dodeca-2E,4E-dienoico), al activar receptores de cannabinoides CB-2, de forma más intensa incluso que los endocannabinoides endógenos, pueden ejercer actividad antiinflamatoria sobre la piel, por cuanto el sistema endocannabioide regula diferentes aspectos relacionados con la barrera cutánea y las funciones inmunes. Por ejemplo podría ser eficaz en el tratamiento del eczema atópico. Se ha comprobado que un extracto obtenido mediante fluidos supercríticos (CO₂) a partir de las raíces de *E. purpurea*, aplicado en forma de crema (emulsión agua en aceite), previene la expresión y liberación de citocinas (IL-6 y IL-8) en cultivos celulares de queratinocitos humanos (*HaCaT*). Además, parece ejercer un efecto beneficioso como restaurador de la piel alterada por la enfermedad. Se ha comprobado que restaura los niveles de ceramidas en el estrato corneo mejorando el eritema y el prurito. Estos efectos beneficiosos se han confirmado a través de tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados frente a placebo en los que se valoró: 1) su tolerabilidad en voluntarios sanos (N: 104); 2) su eficacia, significativamente superior a las cremas emolientes empleadas como control en el tratamiento de los síntomas locales de eczema atópico, valorados mediante la aplicación de la escala SCORAD (suma de puntuaciones para eritema, edema/pápulas, supuración/costras, excoriación, liquenificación, prurito y sequedad) en los días 29, 57 y 85 de tratamiento (N:49); y 3) sus efectos positivos sobre los parámetros relacionados con la integridad de la piel (N:25), evidenciados tras analizar las modificaciones en la ultraestructura y en la cantidad y composición de las lamelas lipídicas (ceramidas, colesterol, ácidos grasos libres), en el estrato corneo de pacientes que habían alcanzado un valor de síntomas locales SCORAD de 15.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) indica la utilización de raíz de *E. purpurea* únicamente en base a su uso tradicional: 1) en el tratamiento de los síntomas del resfriado común y 2) para manchas o granos debidos a acné leve. Sin embargo, la parte aérea florida de esta especie está indicada, en uso bien establecido, para la prevención a corto plazo y el tratamiento del resfriado común, y en uso tradicional, en heridas superficiales pequeñas.

También de forma tradicional, las raíces de *E. angustifolia* y las de *E. pallida* están indicadas en el tratamiento de apoyo del resfriado común.

A continuación, se indican las posologías que recomienda la EMA para las equináceas en el tratamiento del catarro común:

- ***E. purpurea* (raíz):**
 - Extracto seco (5,5-7,5:1, etanol al 45%): 40 mg cada dos horas, dosis diaria 360 mg (40 mg, 9 veces/día).
- ***E. purpurea* (parte aérea):**
 - Jugo obtenido por expresión: dosis de 1,5-4,5 ml hasta un total de 6-9 ml/día o jugo desecado en dosis equivalente.
- ***E. pallida* (raíz):**
 - Extracto seco (4-8:1, etanol al 50%): 30 mg/3 veces/día o 24 mg/4 veces/día (el extracto se administra en forma de comprimidos o tabletas).
 - Tintura (1:5, etanol al 50%): 25 gotas/5 veces/día.
- ***E. angustifolia* (raíz):**
 - Infusión o decocción: 1 g de droga triturada en 150 ml de agua/3 veces/día (tiempo de infusión o decocción mínimo 10 minutos).
 - Droga pulverizada: 500 mg/hasta 3 veces/día.
 - Tintura (1:5, etanol al 45%): 1-2 ml/3 veces/día.
 - Extracto fluido (1:1, etanol al 45%): 0,25-1 ml/3 veces/día.

En ninguno de los casos la EMA recomienda su empleo en menores de 12 años y en tratamientos de más de 10 días. Recomienda su administración al manifestarse los primeros síntomas del catarro. Sin embargo, la posología incluida en las monografías de ESCOP, indican que en niños, se deben administrar las dosis correspondientes según su edad y peso. Otros autores critican como límites excesivos tanto la edad mínima de los niños, como la duración del tratamiento por no sustentarse en datos clínicos publicados. Además, según se refleja en el Vademecum de Fitoterapia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha aprobado un medicamento tradicional a base de plantas constituido por tintura de planta fresca, parte aérea y raíz de *E. purpurea*, para uso pediátrico (entre 6 y 12 años) con la indicación: “para aliviar los síntomas del resfriado y la gripe”.

La EMA también limita su administración en caso de embarazo, no obstante, en un estudio de cohortes realizado en Noruega (N: 68.522 mujeres embarazadas y sus niños) se comprobó la seguridad en la utilización de preparados de equinácea durante la gestación. Un 0,5% (363) manifestaron haber utilizado equinácea, no observándose ninguna alteración en las embarazadas, ni riesgo de malformación en los niños.

Los estudios realizados sobre la posible toxicidad de estas especies han mostrado baja toxicidad. Así por ejemplo, en el caso de *E. purpurea*, los valores de DL50 del jugo en ratón y rata han sido de 30 g/kg y 15 g/kg respectivamente por vía oral, y 10g/kg y 5 g/kg por vía intravenosa. Los efectos adversos son poco frecuentes, de leves a moderados.

Teóricamente, es probable que en base a su pertenencia a la familia de las Compuestas, la EMA indica que el uso de equinácea puede provocar reacciones alérgicas, sin embargo no existen datos clínicos que mencionen ningún caso, de hecho, las equináceas no poseen lactonas sesquiterpénicas alergénicas.

También, por sus actividades inmunoestimulantes, aunque no existe constatación clínica de casos de interacción real, se recomienda no utilizar junto a fármacos inmunosupresores, ni en enfermedades sistémicas progresivas como tuberculosis y en general, en enfermedades autoinmunes.

Mediante la evaluación de los datos derivados de los ensayos clínicos, parece evidente que la administración de equinácea afecta a la farmacocinética de warfarina pero no a su actividad. El

tratamiento concomitante con warfarina debe hacerse con precaución ya que se ha observado un incremento significativo del aclaramiento de este fármaco, aunque no parece influir en su eficacia anticoagulante.

También debe extremarse la precaución en el caso de tratamiento concomitante con fármacos que son sustrato de la isoforma CYP3A4 como son los quimioterápicos etopósido, alcaloides de la vinca, taxanos o antraciclinas y algunos antivirales, pues aunque en clínica no se han observado interacciones, algunos ensayos *in vitro* parecen demostrar que algunos componentes de las equináceas, principalmente las alcanidas, inhiben esta isoforma, incrementando las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos. Estos compuestos también inhiben la isoforma CYP2E1.

Se encuentran comercializadas mezclas de equinácea con otras especies medicinales. Una de ellas asocia los extractos etanólicos y acuosos de hojas de *Justicia adhatoda* L., raíces de *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Harms y raíces de *Echinacea purpurea* (L.) Moench, para el tratamiento de infecciones respiratorias. Con este producto se ha llevado a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, en 177 pacientes con infección respiratoria superior aguda, comprobándose un efecto antitusivo significativo en estos pacientes. Dicho efecto es mayor y más rápido que el producido con bromhexina y con el placebo. Además, el producto ha mostrado ser seguro y bien tolerado.

Por último, es interesante comentar que diferentes extractos de equináceas han sido propuestos por la industria alimentaria como antioxidantes y antibacterianos de interés para la conservación de alimentos.

BIBLIOGRAFÍA

- **Anheyer D, Cramer H, Lauche R, et al.** Herbal medicine in children with respiratory tract infection: Systematic review and meta-analysis. *Acad Pediatr* 2018, **18**(1): 8-19.
- **Ardjomand-Woelkart K, Bauer R.** Review and assessment of medicinal safety data of orally used echinacea preparations. *Planta Med* 2016, **82**(1-2): 17-31.
- **Barth A, Hovhannisyan A, Jamalyan K, Narimanyan M.** Antitussive effect of a fixed combination of *Justicia adhatoda*, *Echinacea purpurea* and *Eleutherococcus senticosus* extracts in patients with acute upper respiratory tract infection: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine* 2015, **22**(13): 1195-200.
- **Choi S, Oh DS, Jerng UM.** A systematic review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of herbal medicine with warfarin. *PLoS One* 2017, **12**(8): e0182794.
- **European Medicines Agency.** European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, radix. EMA/HMPC/424583/2016, 30 May 2017.
- **European Medicines Agency.** Assessment report on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, radix. EMA/HMPC/424584/2016, 30 May 2017.
- **European Medicines Agency.** European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba recens. EMA/HMPC/48704/2014 *Corr*¹, 24 November 2015.
- **European Medicines Agency.** Community herbal monograph on *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., radix. EMEA/HMPC/332350/2008, 16 July 2009.
- **European Medicines Agency.** Assessment report on *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., radix. EMEA/HMPC/332358/2008, 16 July 2009.
- **European Medicines Agency.** Community herbal monograph on *Echinacea angustifolia* DC., radix. EMA/HMPC/688216/2008, 27 March 2012.
- **European Medicines Agency.** Assessment report on *Echinacea angustifolia* DC., radix. EMA/HMPC/688212/2008, 27 March 2012.
- **Fusco D, Liu X, Savage C, et al.** *Echinacea purpurea* aerial extract alters course of influenza infection in mice. *Vaccine* 2010, **28**(23): 3956-62.
- **Gulledge TV, Collette NM, Mackey E, et al.** Mast cell degranulation and calcium influx are inhibited by an *Echinacea purpurea* extract and the alkylamide dodeca-2E,4E-dienoic acid isobutylamide. *J Ethnopharmacol* 2018, **212**: 166-174.
- **Haron MH, Tyler HL, Pugh ND, et al.** Activities and prevalence of proteobacteria members colonizing *Echinacea purpurea* fully account for macrophage activation exhibited by extracts of this botanical. *Planta Med* 2016, **82**(14): 1258-65.
- **Heitmann K, Havnen GC, Holst L, Nordeng H.** Pregnancy outcomes after prenatal exposure to echinacea: the Norwegian mother and child cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2016, **72**(5): 623-30.
- **Karsch-Völk M, Barrett B, Linde K.** Echinacea for preventing and treating the common cold. *JAMA* 2015, **313**(6): 618-9.
- **Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, et al.** Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, (2):CD000530. doi: 10.1002/14651858.
- **Laccourreye O, Werner A, Laccourreye L, Bonfils P.** Benefits, pitfalls and risks of phytotherapy in clinical practice in otorhinolaryngology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2017, **134**(2): 95-9.
- **Manayi A, Vazirian M, Saeidnia S.** *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Pharmacogn Rev* 2015, **9**(17): 63-72.

- **Miceli E, Presta L, Maggini V, et al.** New genome sequence of an *Echinacea purpurea* endophyte, *Arthrobacter* sp. strain EpSL27, able to inhibit human-opportunistic pathogens. *Genome Announc* 2017, **5**(25). pii: e00565-17.
- **Nyalambisa M, Oyemitan IA, Matewu R, et al.** Volatile constituents and biological activities of the leaf and root of *Echinacea* species from South Africa. *Saudi Pharm J* 2017, **25**(3): 381-6.
- **Oláh A, Szabó-Papp J, Soeberdt M, et al.** *Echinacea purpurea*-derived alkylamides exhibit potent anti-inflammatory effects and alleviate clinical symptoms of atopic eczema. *J Dermatol Sci* 2017, **88**(1): 67-77.
- **Park S, Lee MS, Jung S, et al.** *Echinacea purpurea* protects against restraint stress-induced immunosuppression in BALB/c mice. *J Med Food* 2018; **21**(3): 261-268.
- **Schapowal A, Klein P, Johnston SL.** Echinacea reduces the risk of recurrent respiratory tract infections and complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Ther* 2015, **32**(3): 187-200.
- **Sharifi-Rad M, Mnayer D, Morais-Braga MFB, et al.** Echinacea plants as antioxidant and antibacterial agents: From traditional medicine to biotechnological applications. *Phytother Res.* 2018. doi: 10.1002/ptr.6101.
- **Stanisavljevic I, Stojicevic S, Velickovic D, et al.** Antioxidant and antimicrobial activities of Echinacea (*Echinacea purpurea* L.) extracts obtained by classical and ultrasound extraction. *Chin J Chem Eng* 2009, **17**(3): 157-85.
- **Vimalanathan S, Schoop R, Suter A, Hudson J.** Prevention of influenza virus induced bacterial superinfection by standardized *Echinacea purpurea*, via regulation of surface receptor expression in human bronchial epithelial cells. *Virus Res* 2017; **233**: 51-9.
- **Wagner L, Cramer H, Klose P, et al.** Herbal medicine for cough: a systematic review and meta-analysis. *Forsch Komplementmed* 2015, **22**(6): 359-68.
- **Wang CZ, Moss J, Yuan CS.** Commonly used dietary supplements on coagulation function during surgery. *Medicines (Basel)* 2015, **2**(3): 157-85.
- **Wijesundara NM, Sekhon-Loodu S, Rupasinghe HV.** Phytochemical-rich medicinal plant extracts suppress bacterial antigens-induced inflammation in human tonsil epithelial cells. *Peer J* 2017, **5**: e3469.