

rdf

Revista de  
Fitoterapia



## Perfil de eficacia y seguridad de *Echinacea purpurea* en la prevención de episodios de resfriado común: estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

ÓRGANO OFICIAL



Martez Jawad  
Roland Schoop  
Andreas Suter  
Peter Klein  
Ronald Eccles

Edición especial para



ENERO 2014



©CITA Publicaciones y Documentación, S.L.  
Na Jordana, 11  
46240 Carlet (Valencia) · España  
Tel.: 96 299 32 39  
[cita@fitoterapia.net](mailto:cita@fitoterapia.net)  
[www.fitoterapia.net](http://www.fitoterapia.net)



FIGURA 1. Cultivo de equinácea purpúrea. Foto cortesía de A. Vogel Bioforce AG, Suiza.

## Perfil de eficacia y seguridad de *Echinacea purpurea* en la prevención de episodios de resfriado común: estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

Martez Jawad<sup>a</sup>

Roland Schoop<sup>b</sup>

Andreas Suter<sup>b</sup>

Peter Klein<sup>c</sup>

Ronald Eccles<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Common Cold Centre and Healthcare, Cardiff University, Cardiff, Reino Unido

<sup>b</sup> Cardiff School of Biosciences, Common Cold Centre, Cardiff, Reino Unido

<sup>c</sup> D. S. H. Statistical Services GmbH, Rohrbach, Alemania

Dirección de contacto:

Roland Schoop  
A.Vogel Bioforce AG  
Gruenaustrasse, 9325  
Roggwil, Suiza  
r.schoop@bioforce.ch

### Resumen

**Objetivo:** Investigar la seguridad y la eficacia de un extracto de *Echinacea purpurea* en la prevención del resfriado común en una amplia población durante un período de 4 meses. **Método:** 755 sujetos sanos recibieron un extracto etanólico de *E. purpurea* (95% parte aérea florida y 5% de raíz) fresca o placebo. A los participantes se les solicitó registrar en un diario los acontecimientos adversos y evaluar los síntomas relacionados con el resfriado, durante todo el período del estudio. Se tomaron muestras de las secreciones nasales de los participantes que padecieron resfriados agudos y fueron examinadas en busca de virus. **Resultados:** Ocurrieron un total de 293 acontecimientos adversos en el grupo al que se le asignó la equinácea y 306 en el grupo placebo. El 9% de los participantes experimentó acontecimientos adversos, que se consideraron al menos posiblemente, relacionados con el extracto (reacciones adversas), frente al 10% en el grupo placebo. Por lo tanto, la seguridad de la equinácea no fue inferior a la del placebo. La equinácea redujo el número total de episodios de resfriados, los días acumulados de resfriado y los episodios comedificados con analgésicos y antiinflamatorios. Asimismo inhibió los resfriados virales confirmados por detección del virus y previno especialmente las infecciones de los virus con membrana ( $p < 0,05$ ). La equinácea demostró mayor eficacia en las infecciones recurrentes y los efectos preventivos aumentaron cuando se cumplió estrictamente con el tratamiento y con el protocolo. **Conclusión:** La toma profiláctica de *E. purpurea* durante un período de 4 meses proporcionó una relación beneficio/riesgo positiva.

### Palabras clave

Equinácea purpúrea, *Echinacea purpurea*, resfriado común.

## Perfil de eficácia e de segurança de *Echinacea purpurea* para evitar episódios de constipação: um estudo duplamente cego, randomizado e controlado por placebo

### Resumo

**Objetivo:** investigar a segurança e a eficácia de um extrato de *Echinacea purpurea* para a prevenção de constipações numa grande amostra populacional ao longo de um período de 4 meses. **Método:** 755 indivíduos saudáveis receberam um extrato etanólico de *E. purpurea* fresca (95% parte aérea florida e 5% de raiz) ou placebo. Os participantes foram convidados a registar diariamente os efeitos adversos e a avaliar os eventos relacionados com a constipação durante todo o período do estudo. Nos casos de participantes em que ocorreram constipações agudas foram colhidas amostras das secreções nasais, para ser efectuada a pesquisa de vírus. **Resultados:** Houve um total de 293 eventos adversos no grupo que foi atribuído a equinácea e 306 no grupo do placebo. 9% dos participantes tiveram efeitos adversos que foram considerados pelo menos possivelmente relacionados com o extracto (reações adversas), em comparação com 10% no grupo placebo. Portanto, a segurança de equinácea não foi inferior à do placebo. A *Echinacea* reduziu o número total de episódios de constipação, o número de dias de duração da mesma, bem como o número de episódios de uso concomitante de analgésicos e anti-inflamatórios. Também inibiu as constipações virais, o que foi confirmado pela detecção de vírus, tendo sido especialmente eficaz na prevenção de infecções por vírus com membrana ( $p < 0,05$ ). A *Echinacea* mostrou maior eficácia em infecções recorrentes e os efeitos preventivos aumentaram quando se cumpriu estritamente o tratamento e o protocolo do estudo. **Conclusão:** A toma profiláctica de *E. purpurea* durante um período de 4 meses proporcionou uma relação benefício/risco positiva.

### Palavras-chave

*Echinacea purpurea*, Equinácea purpúrea, constipação.

### Introducción

El resfriado común es la enfermedad más frecuente en la civilización occidental y el principal motivo de consulta en atención primaria<sup>(1, 2)</sup>, representando a nivel mundial un coste anual estimado en 40 mil millones de dólares. Con los costes adicionales de la enfermedad causada por la influenza, las infecciones de las vías respiratorias superiores presentan una pesada carga para la humanidad y para la economía<sup>(3, 4)</sup>. El resfriado común es un síndrome que comprende una serie de síntomas: por lo general cursa con afecciones nasales, tos, dolor de garganta, y a veces ma-

## Safety and efficacy profile of *Echinacea purpurea* to prevent common cold episodes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

### Abstract

**Objective:** To investigate the safety (risk) and efficacy (benefit) of *Echinacea purpurea* extract in the prevention of common cold episodes in a large population over a 4-month period. **Methods:** 755 healthy subjects were allocated to receive either an alcohol extract from freshly harvested *E. purpurea* (95% herba and 5% root) or placebo. Participants were required to record adverse events and to rate cold-related issues in a diary throughout the investigation period. Nasal secretions were sampled at acute colds and screened for viruses. **Results:** A total of 293 adverse events occurred with Echinacea and 306 with placebo treatment. Nine and 10% of participants experienced adverse events, which were at least possibly related to the study drug (adverse drug reactions). Thus, the safety of *Echinacea* was noninferior to placebo. *Echinacea* reduced the total number of cold episodes, cumulated episode days within the group, and pain-killer medicated episodes. *Echinacea* inhibited virally confirmed colds and especially prevented enveloped virus infections ( $p < 0.05$ ). Echinacea showed maximal effects on recurrent infections, and preventive effects increased with therapy compliance and adherence to the protocol. **Conclusions:** Compliant prophylactic intake of *E. purpurea* over a 4-month period appeared to provide a positive risk to benefit ratio.

### Key words

*Echinacea purpurea*, purple coneflower, common cold.

nifestaciones generales como dolor de cabeza, malestar general y fiebre<sup>(5)</sup>. Los síntomas suelen ser autolimitados, y pueden representar una reacción a la infección por rinovirus, coronavirus, adenovirus, virus respiratorio sincitial y virus de la parainfluenza<sup>(6)</sup>.

El desarrollo de productos preventivos eficaces para el resfriado se ve obstaculizado por la multiplicidad de virus y la compleja interacción entre el huésped y el virus<sup>(7, 8)</sup>.

Durante décadas las investigaciones se han centrado en antivirales de amplio espectro tales como interferones

( $\alpha$ ,  $\beta$ , o  $\gamma$ ), proteínas de unión a la cápside, o receptores solubles dirigidos contra la infección por rinovirus y/o su replicación. Algunas terapias han demostrado su eficacia en infecciones clínicamente inducidas, pero sin embargo no lograron prevenir los resfriados de manera significativa en grandes estudios de campo que incluyeran varios tipos de virus respiratorios. Las aplicaciones nasales de interferones demostraron una eficacia preventiva, pero por lo general éstas se vieron acompañadas por reacciones adversas como sangrado nasal<sup>(9)</sup>.

La vacunación se considera un método eficaz para la gestión de la gripe estacional y el virus sincitial respiratorio (VSR) en niños. Sin embargo, la eficacia de la vacunación depende de la aptitud inmunológica del receptor y no se logra la inmunidad suficiente en la población vulnerable, sobre todo en personas mayores o con enfermedades cardíacas crónicas<sup>(10, 11)</sup>.

Otro método para la prevención del resfriado es modular el sistema inmune<sup>(12)</sup>. En este contexto, la equinácea juega un importante papel terapéutico<sup>(13)</sup>. Durante varias décadas, la equinácea se ha utilizado para prevenir los resfriados y la gripe<sup>(14)</sup>. A pesar de su aceptación en todo el mundo, existen escasos datos de su eficacia profiláctica. Los ensayos clínicos a largo plazo que estudiaron resfriados espontáneos, llevados a cabo por Schoeneberger *et al.* y Melchart *et al.*, reportaron resultados heterogéneos<sup>(15-18)</sup>. Tres estudios sobre infecciones inducidas artificialmente por rinovirus demostraron que la equinácea tiene una tendencia a la prevención de los episodios sintomáticos del resfriado<sup>(19-21)</sup>. En general, los beneficios profilácticos alcanzaron significación cuando los datos se agruparon en un meta-análisis, ya que los estudios individuales tienden a tener tamaños de muestra pequeños, con lo que el poder estadístico es indefinido o bajo<sup>(22)</sup>.

Por otro lado, las terapias diseñadas para ser seguidas durante varios meses requieren un buen perfil de seguridad<sup>(23)</sup>. Teniendo en cuenta el carácter leve a moderado de los resfriados, una terapia preventiva debe comportar un riesgo de seguridad mínimo, para producir una relación beneficio/riesgo positiva. En ausencia de efectos secundarios se espera que un tratamiento del resfriado con vitaminas o extractos de plantas produzca una diferencia suficientemente importante (SID, Sufficiently Important Difference) del 20 al 32% en la reducción de la intensidad de los síntomas.<sup>(24, 25)</sup>



FIGURA 2. Equinácea purpúrea. Foto: Bernat Vanaclocha.

El presente estudio tuvo como objeto analizar los parámetros de seguridad de *E. purpurea* durante un tratamiento a largo plazo. El estudio también fue diseñado para valorar el perfil de eficacia con variables primarias predefinidas y con un tamaño apropiado de la muestra, basado en el cálculo del poder estadístico. En general, este estudio representa el mayor ensayo clínico realizado hasta el momento para probar la seguridad y eficacia de un extracto de equinácea, y fue el primero en emplear técnicas de detección de virus.

## Materiales y métodos

### Diseño del estudio.

Este estudio aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo, fue llevado a cabo en el Centro del Resfriado Común en la Universidad de Cardiff (Reino Unido). El estudio se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki (2000), la Conferencia Internacional de Armonización, las Buenas Normas de Práctica Clínica, la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica, y la autoridad de tejidos humanos. El estudio recibió la aprobación del comité



FIGURA 3. Recolección de las partes aéreas de equinácea purpúrea. Foto cortesía de A. Vogel Bioforce AG, Suiza.

de ética local el 28 de julio de 2009 y, finalmente, de la Agencia Inglesa de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) el 2 de julio de 2009. El estudio se registró con el número Eudra-CT, 2009-012297-12. De octubre a noviembre de 2009, se incluyeron en el estudio participantes sanos y fueron asignados a recibir de manera aleatoria extracto de *E. purpurea* o placebo. En la visita de inclusión, cada participante recibió la medicación para cubrir un mes de tratamiento y un diario para anotar las posibles reacciones adversas contestando diariamente a la pregunta: "¿ha tenido algún síntoma inusual o inesperado hoy?", la presencia de síntomas relacionados con el resfriado y su gravedad, así como sobre la necesidad de utilizar cualquier medicación concomitante. Los participantes regresaron cada mes al centro de estudios, retornaron la medicación no utilizada y los diarios escritos. Después de comprobar el cumplimiento y las anotaciones en el diario, se les hizo entrega de un nuevo tratamiento y un nuevo diario para otro mes de tratamiento. Después de la aceptación de una enmienda al protocolo del estudio, se les repartieron tam-

bién tres kits de auto-recolección de secreciones nasales para utilizar durante los episodios de resfriados agudos. Cada kit contenía un hisopo nasal, adecuado para la auto-recolección, un vial que contenía un 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 a base de equinácea fue el producto comercial Echinaforce® gotas, fabricado por A. Vogel Bioforce AG, Suiza. Echinaforce® es un extracto etanólico (57,3% m/m) de *Echinacea purpurea* fresca, con una combinación del 95% de parte aérea (RDE = 1: 12) y 5% de raíz (RDE = 1: 11). La muestra fue examinada microbiológicamente y estaba exenta de endotoxinas. El lote utilizado en este estudio (027643) fue estandarizado a 5 mg/100 g de isobutilamida del ácido dodecatetraenoico mediante cromatografía líquida de alta resolución. Las gotas del placebo fueron similares en forma, color, consistencia, olor y sabor y contenían la misma cantidad de alcohol. Los líquidos se alicuotaron en frascos de color ámbar y se cerraron con un tapón de rosca adherido a una jeringa integrada y calibrada para una dosificación precisa (0,9 mL/dosis). El envase primario y secundario fueron idénticos para el *verum* y el placebo.

### La dosificación

El tratamiento se realizó de acuerdo con la recomendación del fabricante. Los participantes tomaron 3 x 0,9 mL al día para la prevención de la enfermedad, equivalentes a 2.400 mg/día de extracto. Durante las etapas agudas de resfriado, los participantes fueron instruidos para que aumentarían la dosis a 5 x 0,9 mL por día, lo que corresponde a una dosis diaria de 4.000 mg del extracto. Cada dosis única se diluyó en agua y se retuvo en la boca durante 10 segundos. Se esperaba que este método de aplicación proporcionara efectos antivirales locales máximos.

El cumplimiento del protocolo se evaluó en las visitas mensuales, determinando el peso de los envases devueltos. La adhesión a la dosificación recomendada se calculó en base a la dosificación total profiláctica y aguda registradas en el diario. En general, el método de administración reflejaba el uso tradicional de *E. purpurea*, y proporcionaba dosificaciones precisas de Echinaforce®.

### Participantes en el estudio y aleatorización

Los participantes fueron reclutados a través de anuncios en el campus universitario. Al primer contacto, los encues-

tados recibieron un folleto de información que describía el estudio. Los criterios de inclusión del estudio eran: adultos ( $\geq 18$  años) de buena condición física, que experimentaran  $\geq 2$  resfriados al año. Los criterios de exclusión fueron el uso de métodos anticonceptivos considerados ineficaces, la participación en otro estudio, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, resfriados en el momento de la inclusión, la toma en ese momento de medicamentos antibióticos o antivirales, el abuso de alcohol y drogas, trastornos psiquiátricos, epilepsia, intento de suicidio, intervención quirúrgica programada, enfermedad crónica grave que pudiera influir en la absorción, el metabolismo o eliminación de la medicación, sida u otras enfermedades autoinmunes, diabetes tipo 1, asma tratada con corticosteroides; atopia tratada médicamente o alergia, alergias a las plantas de la familia de las compuestas (Asteráceas) Tras su inclusión, también fueron excluidos los voluntarios con alteraciones analíticas clínicamente relevantes. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Se incluyeron un total de 755 sujetos que fueron asignados aleatoriamente para recibir el tratamiento o el placebo. El código de aleatorización se preparó con un tamaño de bloque de 6, con el programa de "RANCODE Profesional 3.6". Cada participante recibió el tratamiento sobre la base de su número de identificación, el cual fue asignado en el momento de la inclusión. Los fármacos fueron dispensados personalmente por el investigador o el personal autorizado por el investigador. El procedimiento de asignación aleatorio fue preparado por un experto en estadística. El código de aleatorización original fue retenido por el estadístico en un sobre cerrado, y una copia fue transmitida al investigador, a quien sólo se le permitía abrirlo en caso de emergencia.

Se realizó una prueba piloto con 79 personas y el enmascaramiento del estudio fue valorado como adecuado. En ambos grupos de tratamiento, casi la mitad de los participantes creían que se les había dado Echinaforce® 17 de 38 pacientes (45%) en el grupo placebo y 19 de 41 sujetos (46%) en el grupo *verum*. Un total de 15 receptores de placebo (39%) y 17 de *verum* (42%) declararon que no sabían qué preparación se les había dado.

### Cálculo del tamaño de la muestra

Con al menos 300 sujetos evaluables en cada grupo y suponiendo una proporción del 20% de individuos con reacciones adversas a medicamentos (RAM) en cada grupo, se esperaba que el límite superior del intervalo de confianza unilateral del 97,5%, observado de la diferencia entre la

proporción del placebo,  $\pi_P$ , y la proporción de Echinaforce®,  $\pi_E$ , fuera inferior a 0,1 con un 86% de poder estadístico. Suponiendo una tasa de deserción del 20% (que el 20% de los participantes no siguieran el estudio por protocolo durante los 4 meses de tratamiento), se estimó que se requerirían 750 sujetos para su inclusión en el estudio. Con 700 días acumulados de resfriado en el grupo Echinaforce, y suponiendo un efecto profiláctico del 25%, correspondientes a 875 días acumulados de resfriado en el grupo placebo, el estudio tendría un poder estadístico suficiente para demostrar los beneficios profilácticos con  $p < 0,05$ .

### Resultados clínicos y análisis estadístico

Durante todo el período del estudio, cada participante mantuvo un diario para registrar los acontecimientos adversos respondiendo a la pregunta "¿Ha tenido hoy síntomas inusuales o inesperados?" Además en las visitas mensuales, los participantes fueron entrevistados por el médico para conocer los acontecimientos adversos experimentados.

En el análisis se incluyeron todos los acontecimientos adversos descritos durante el periodo del estudio, excluyéndose los surgidos con anterioridad a la fecha/hora de inicio del tratamiento o cuando no se disponía de la información sobre la fecha/hora de inicio del efecto adverso. Todos los acontecimientos adversos fueron codificados con los términos de menor nivel de la versión 13.1 del diccionario MedDRA.

Para la descripción de los efectos adversos por los médicos se utilizó el término de menor nivel que mejor se ajustaba. Estos términos de menor nivel se tradujeron a términos preferidos (PT) y se clasificaron por órganos y sistemas (SOC, System Organ Class) de acuerdo con la versión 13.1 del Diccionario MedDRA. El análisis primario se realizó sobre la base de la población por protocolo.

En la visitas de inclusión/exclusión, los participantes proporcionaron muestras de sangre para determinar los parámetros bioquímicos, hematológicos y el recuento de células sanguíneas. El laboratorio señaló los valores clínicamente relevantes, desviados de la normalidad.

El último criterio de seguridad fue la evaluación, por parte de los participantes y de los médicos de la tolerabilidad de la terapia.

La relación de la causalidad entre los acontecimientos adversos y la medicación del estudio fue clasificada por el médico como "no relacionada", "improbable", "posible", "probable", "cierta", "no valorable/inclasificable", "desconocida" o "no aplicable". Los acontecimientos adversos

(AA) que fueron clasificados por lo menos como "posiblemente" relacionados con el tratamiento fueron considerados reacciones adversas al medicamento (RAM) y fueron incluidas en el análisis primario de la población por protocolo (PP). En este sentido, se comparó la proporción de pacientes con cualquier AA entre los dos grupos para determinar la no inferioridad del tratamiento con Echinaforce®. Para demostrar la seguridad, la diferencia debía ser inferior a un 10% (límite de no inferioridad) entre las proporciones de pacientes con reacciones adversas en el grupo de Echinaforce® y el grupo placebo. La hipótesis alternativa (HA) de interés era demostrar la no inferioridad de Echinaforce frente al placebo al determinar que la proporción de pacientes con reacciones adversas en el grupo Echinaforce ( $\pi_E$ ) era inferior a la proporción de pacientes con reacciones adversas en el grupo placebo ( $\pi_P$ ), sumando delta a este último término (es decir, HA:  $\pi_E < \pi_P + \delta$ ). La hipótesis alternativa se aceptó cuando el límite de confianza superior del 95% (intervalo de confianza bilateral), de la diferencia de las proporciones entre Echinaforce® y placebo, fue menor que delta. Para este estudio, delta ( $\delta$ ) fue de 0,1, lo que corresponde a un 10%. La aparición de acontecimientos adversos era una variable secundaria de seguridad y se dedujo a partir del colectivo de seguridad.

La segunda pregunta que el participante respondió en el diario con un sí o un no, fue: "¿Usted cree que hoy se encuentra resfriado?". Durante los resfriados agudos, los síntomas "dolor de cabeza", "frío", "estornudo", "obstrucción nasal", "flujo nasal", "dolor de garganta", "tos" y "malestar" se calificaron en una escala Likert de 4 puntos (0 o ninguna entrada = ausencia, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = síntomas graves). Además, el participante indicó en el diario la ingesta diaria de medicación concomitante y/o terapia. Este modelo se basa en el trabajo de Jackson *et al.*, que describe las características clínicas y los síntomas de un resfriado común inducido por virus <sup>(1)</sup>. Su definición es actualmente aceptada como el método más válido para diferenciar un resfriado de otros cuadros que presentan algunos síntomas similares (como la fiebre del heno o alergias). De esta manera, un episodio de resfriado debía tener una puntuación total mínima de de 14 (sumados los síntomas durante 6 días consecutivos), y si los participantes creían que tenían un resfriado y/o reportaban rinorrea prolongada durante  $\geq 3$  días. Se analizaron a modo de confirmación un conjunto de tres variables profilácticas definidas: el número total de episodios de resfriado, días

acumulados de los episodios y el número de episodios con medicación concomitante. Los tres parámetros se analizaron de forma individual con la prueba de chi-cuadrado para determinar si la proporción de eventos acumulados (por ejemplo los episodios de resfriado) en los grupos de tratamiento correspondía a la relación de las muestras del grupo placebo. El análisis de eficacia primaria se centró en episodios con una duración de  $< 9$  días que se produjeron en la población con intención de tratar (ITT). La hipótesis nula fue rechazada cuando la prueba de chi-cuadrado fue  $> 3,84$ , lo que resultaba en un valor de  $p < 0,05$ . Del mismo modo, la incidencia de infecciones recurrentes en todo el grupo se comparó con las muestras del grupo placebo con un análisis estadístico de chi-cuadrado. El análisis primario de la eficacia preventiva estuvo de acuerdo con trabajos anteriores de Schmidt y Schenk o Tiralongo <sup>(16, 26)</sup>.

Las secreciones nasales fueron recogidas durante las fases agudas de los episodios de resfriado. Las muestras se insertaron en un vial de transporte y se almacenaron en el sitio del estudio a  $-70^\circ \text{C}$ . Al final del ensayo clínico, las muestras se analizaron para detectar la presencia de virus respiratorios (Provincial Health Services Authorities, PHSA; BC Center for Disease Control, Vancouver Canada). Se aisló el ARN de las secreciones nasales utilizando MAGMAX Express 96 extractor de ácido nucleico (Applied Biosystems, Foster City CA) y se hizo una criba con un panel de virus respiratorios. El panel FAST Multiplex (Roche Diagnostics, Basel, Suiza) puede detectar los siguientes virus (Virus de Tipo/Subtipo): influenza A H1/H3, influenza B, virus respiratorio sincitial, coronavirus 229E/OC43/NL63/HKU1, parainfluenza 1-4, metapneumovirus humano, enterovirus, adenovirus, y bocavirus humano. Se compararon las relaciones de frecuencia de todos los virus y las infecciones de los virus con membrana entre el grupo de tratamiento con los del grupo placebo mediante una prueba de chi cuadrado.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el sistema SAS (Versión 9.2) y Testimate 6,4 (IDV, Datenanalyse und Versuchsplanung, Gauting/Munich).

## Resultados

Un total de 755 sujetos fueron seleccionados y asignados a uno de los grupos de tratamiento, entre octubre y noviembre de 2009. De ellos, 673 sujetos completaron el estudio, la última visita de los pacientes se llevó a cabo a finales de abril de 2010. Ochenta y dos sujetos (10,9%) interrumpieron

el estudio antes de tiempo, de los cuales 38 estuvieron localizables después de la aleatorización, 16 retiraron el consentimiento, 3 terminaron el estudio por razones técnicas, 3 terminaron debido a acontecimientos adversos intolerables o el deterioro de la salud del participante y 22 se retiraron sin ninguna razón documentada. Se aporta en la FIGURA 4 un diagrama de flujo completo de la distribución de los participantes

**Datos demográficos y otras características basales**

Los dos grupos fueron comparables en cuanto a edad, sexo, peso corporal, altura e índice de masa corporal (IMC). No había ninguna diferencia notable entre los grupos en las variables anamnésicas, incluyendo la presión arterial o la frecuencia cardíaca. La única variable que fue significativamente diferente entre los grupos fue la susceptibilidad a los resfriados, medido como el número de resfriados experimentados en el pasado. Los participantes en el grupo placebo fueron significativamente menos susceptibles a las infecciones que los del grupo de la equinácea ( $p < 0,05$ , prueba exacta de Fisher) (TABLA 1).

**Análisis de las variables de seguridad**

Un total de 25 sujetos en el grupo Echinaforce (9,0%) y 30 sujetos en el grupo de placebo (10,0%) experimentaron 27 y 30 reacciones adversas (RAM), respectivamente. La diferencia porcentual fue -0,97%, con un límite superior de 97,5% del intervalo de confianza unilateral del 3,6%, lo

que es menor al 10%. En consecuencia, Echinaforce® demostró no ser inferior al placebo en la incidencia de reacciones adversas en la población por protocolo.

Un total de 293 acontecimientos adversos fueron reportados por 177 sujetos tratados con Echinaforce® y 306 acontecimientos adversos fueron reportados por 172 sujetos en el grupo placebo (colectivo de seguridad). 4 acontecimientos adversos en el grupo de Echinaforce® y 3 en el grupo de placebo dieron lugar a la interrupción del tratamiento (TABLA 2). No se observó ningún acontecimiento adverso grave en el grupo de Echinaforce®. Un acontecimiento adverso grave (fiebre glandular) se produjo en el grupo del placebo y requirió hospitalización.

En general, no se pudo identificar una diferencia significativa en la ocurrencia de acontecimientos adversos entre los grupos, ya sean relacionados o no con el fármaco del estudio (prueba exacta de Fisher). Esto no cambió cuando se consideró el número total, la clasificación por órganos y sistemas (SOC) o los términos preferidos (datos no presentados).

En las determinaciones hematológicas o bioquímicas no se detectaron cambios significativos o clínicamente relevantes con Echinaforce® y en comparación con el placebo. No se encontraron anomalías después de la exposición de 4 meses a Echinaforce®. Problemas de seguridad reportados previamente como la inducción de reacciones alérgicas,

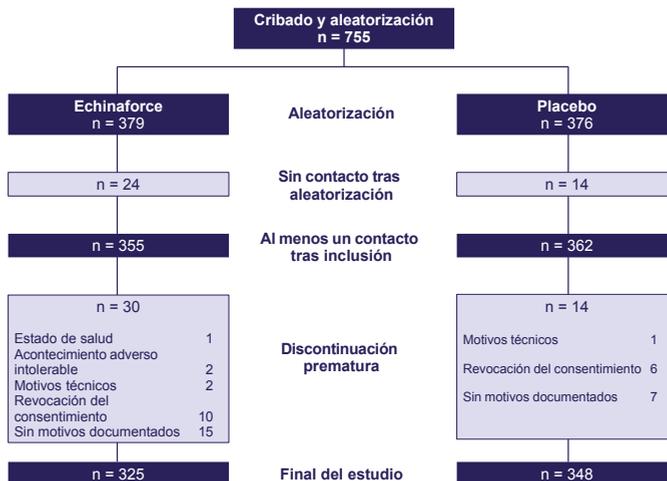


FIGURA 4. Diagrama de flujo de participantes en el estudio.

Variable	Echinaforce (n = 355) valor medio	Placebo (n = 362) valor medio	Valor p
Edad (años) (DS)	23,6 (7,8)	23,2 (7,2)	$p > 0,05$ (n.s) *
Peso corporal (kg) (DS)	67,7 (13,1)	69,5 (13,1)	$p > 0,05$ (n.s) *
Altura (cm) (DS)	167,5 (9,0)	168,1 (8,9)	$p > 0,05$ (n.s) *
Índice masa corporal (DS)	24,1 (4,0)	24,5 (3,9)	$p > 0,05$ (n.s) *
Sexo			
Nº hombres (%)	244 (68,7)	227 (62,7)	$p > 0,05$ (n.s) **
Nº mujeres (%)	111 (31,3)	135 (37,3)	
Nº resfriados en el último año (DS)	3,0 (1,18)	2,8 (1,06)	$p < 0,05$ *

TABLA 1: Datos demográficos y anamnesis de los participantes en la población de seguridad en la visita de inclusión. DS: desviación estándar.

	Echinaforce (n = 355)	Placebo (n = 362)	Total (n = 717)
<b>Número (%) de participantes con</b>			
Acontecimientos adversos	177 (49,9)	172 (47,5)	349 (48,7)
Acontecimientos adversos relacionados con la droga <sup>(a)</sup>	35 (9,9)	35 (9,7)	70 (9,8)
Acontecimientos adversos graves	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,1)
Acontecimientos adversos que condujeron al abandono del tratamiento	3 (0,8)	2 (0,6)	5 (0,7)
<b>Número de acontecimientos <sup>(b)</sup></b>			
Acontecimientos adversos	293	306	599
Acontecimientos adversos relacionados con la droga <sup>(a)</sup>	39	36	75
Acontecimientos adversos graves	0	1	1
Acontecimientos adversos que condujeron al abandono del tratamiento	4	3	7

TABLA 2: Resumen de los acontecimientos adversos (AA) y las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que se produjeron durante el período de estudio en la población de seguridad.

<sup>a)</sup> Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento del estudio con una evaluación de cierto, probable o posible.

<sup>b)</sup> Los acontecimientos adversos se basaron en el término preferido (PT), cada PT contó sólo una vez por participante.

leucopenia, o enfermedades autoinmunes no se observaron en el tratamiento con equinácea <sup>(27)</sup>.

Alrededor del 64% de los participantes en el grupo de Echinaforce® y el 71% en el grupo placebo evaluaron la tolerabilidad del medicamento como “buena” o “muy buena.” No hubo una diferencia significativa entre los grupos.

### Análisis de eficacia profiláctica

La eficacia se evaluó en paralelo con las variables de seguridad durante el tratamiento a largo plazo con Echinaforce®. Las definiciones *a priori* de los casos se realizaron para el tamaño de la muestra (cálculo), la metodología estadística, y las medidas de probabilidad o parámetros clínicos.

El grupo del placebo tuvo un total de 188 episodios de resfriados, con 850 días acumulados de episodios de resfriado; en comparación, el grupo Echinaforce® tuvo 149 episodios de resfriados con 672 días acumulados de episodios de resfriados (población ITT).

La diferencia del 26% entre los grupos, tanto en el número de episodios como en los días acumulados de episodios, alcanzó significación estadística en el caso de los días acumulados de los episodios ( $p < 0,05$ , prueba de chi-cuadrado). Se observaron un total de 65 infecciones recurrentes en 28 participantes con equinácea y 100 episodios en 43 pacientes sometidos a tratamiento con placebo. La diferencia del 59% alcanzó también significación estadística ( $p < 0,05$ , prueba de chi-cuadrado).

La medicación concomitante fue un factor significativo en el estudio. En el grupo de la equinácea y el grupo placebo, 58 y 88 episodios, respectivamente, fueron tratados con aspirina, paracetamol o ibuprofeno. Por lo tanto, los episodios de resfriados que fueron tratados con medicamentos concomitantes fue significativamente mayor (52%) en el grupo placebo ( $p < 0,05$ , prueba de chi-cuadrado). La mediana de los episodios de resfriados con medicación concomitante fue 0 en el grupo de Echinaforce® y 1 en el grupo del placebo.

Se recolectaron un total de 201 muestras de secreciones nasales en el estudio, 86 en el grupo de la equinácea y 115 en el grupo placebo, una diferencia con significación estadística marginal ( $p = 0,0663$ , prueba de chi-cuadrado). En 128 muestras, se confirmó la presencia de un virus respiratorio. A lo largo de todo el período del estudio, se detectaron 54 infecciones virales en el grupo tratado con Echinaforce® y 74 en el grupo placebo.

Curiosamente, el mayor efecto se observó con los virus con membrana, como el coronavirus, influenza, parainfluenza, respiratorio sincitial y metapneumovirus con 24 y 47 infecciones detectadas en los dos grupos ( $p < 0,05$ , prueba de chi-cuadrado). En total, 14 infecciones virales recurrentes ocurrieron en el grupo de la equinácea, y 34 en el grupo placebo.

En estudios a largo plazo (en este caso, 4 meses), el cumplimiento del tratamiento es un factor sensible. Por lo tanto, se analizó específicamente a una población que tomó  $\geq 100\%$  de la medicación recomendada (aquellos pacientes que cumplieron total y estrictamente con el número de comprimidos a tomar y que incluso sobrepasaron la dosis establecida) durante todo el período del estudio. En el grupo de la equinácea los 88 sujetos que cumplieron totalmente con el tratamiento notificaron 36 infecciones y 155 días de episodio, en comparación, con el grupo placebo, que notificó 58 infecciones con 268 días de episodio. Esto representó una diferencia del 53% en el número de días de episodios. A pesar de las cifras bajas, esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ , prueba de chi-cuadrado). Se observaron efectos similares en un grupo aplicado (que cumplía) con la documentación (por ejemplo, reportaron al menos un acontecimiento adverso y/o un síntoma de resfriado en el diario durante 4 meses). Sin embargo, estos análisis son de carácter exploratorio y sirvieron para justificar los efectos preventivos de la equinácea en un grupo aplicado. Por otra parte, el grupo aplicado se vio menos afectado por factores de confusión.

### Discusión

La prevención de enfermedades leves a moderadas, como el resfriado común, requiere de terapias con un perfil de seguridad y eficacia satisfactorio. En el caso del resfriado común es particularmente necesario un tratamiento preventivo, debido a su alta frecuencia y los altos costes asociados a esta enfermedad <sup>(3)</sup>. Se asume que un adulto tipo pasa hasta 2 años durante su vida con síntomas de resfriado <sup>(28)</sup>. A pesar de la prevalencia y el esfuerzo en la investigación en el pasado, no se ha desarrollado hasta la fecha ningún tratamiento preventivo específico que tenga un perfil de seguridad tolerable para un uso a largo plazo <sup>(7)</sup>.

En el estudio objeto de este artículo, las variables de seguridad y eficacia fueron analizadas en 717 sujetos en un total de 11.472 semanas o 2.868 meses de profilaxis. Se utilizó un método altamente sensible para detectar aconte-

cimientos adversos, que incluye la experiencia del médico para evaluar la causalidad (reacciones adversas). Además, se llevaron a cabo extensas pruebas de laboratorio para examinar los parámetros hematológicos y metabólicos.

Sobre la base del total de acontecimientos adversos, reacciones adversas y las mediciones de laboratorio, en el grupo de tratamiento y en comparación con el placebo, el perfil de seguridad global de Echinaforce® fue muy bueno. Además, las evaluaciones globales de tolerancia por parte de los médicos y los participantes fueron muy positivas. El hecho de que más del 75% de los participantes mencionaran que volverían a tomar el medicamento indicó que el tratamiento de 4 meses con Echinaforce® fue bien aceptado. Aunque los datos del estudio no indican ningún problema de seguridad con la equinácea en una población amplia y durante un período prolongado de tiempo, no se puede excluir completamente la posibilidad de acontecimientos adversos raros y muy raros con los datos.

El estudio también evaluó los episodios de resfriados utilizando un método muy aceptado desarrollado por Jackson *et al.* <sup>(1)</sup>. El estudio fue diseñado para que la muestra fuera lo suficientemente grande para mostrar eficacia preventiva con significación estadística. Se empleó una definición de caso ya predefinida y validada, unos cálculos de tamaño de muestra, metodología estadística y mediciones de la probabilidad de acuerdo con un enfoque confirmatorio <sup>(29)</sup>. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la equinácea y el placebo para los días acumulados de episodios de resfriado y los episodios con medicación concomitante.

Al comparar el número de episodios de resfriado y los días acumulados de resfriados entre el grupo placebo y el de Echinaforce, se vio que era estadísticamente significativa la diferencia entre el número de días acumulados de resfriado entre ambos grupos, pero sin embargo la diferencia no era estadísticamente significativa respecto al número de episodios de resfriado.

Una diferencia del 26% entre los grupos, en un estudio de campo abierto y prevención a largo plazo, fue comparable con un estudio previo sobre los efectos de los interferones administrados por vía nasal, y esta diferencia puede ser considerada clínicamente relevante <sup>(13, 24, 25)</sup>. En el estudio, dos co-variables confunden los resultados reportados de manera significativa. En primer lugar, los participantes en el grupo de la equinácea tenían una mayor susceptibilidad a los resfriados que los del grupo placebo. En se-

gundo lugar, los participantes en el grupo de la equinácea reportaron menor uso de analgésicos clásicos y también de clorfenamina, codeína/cocodamol (mezcla de codeína y paracetamol) o pseudoefedrina.

El ajuste de estas co-variables habría dado como resultado más probable un efecto aún más alto y cercano a los resultados observados a partir de análisis virales y subgrupos que compartían condiciones anamnésticas similares. Estudios anteriores han descrito los problemas asociados con la evaluación de resfriados puramente por razones subjetivas sintomáticas <sup>(7, 30)</sup>. Por lo tanto, se intentó corroborar los datos con el análisis de los virus en las secreciones nasales. Los virus se detectaron con éxito mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en aproximadamente el 60% de las muestras. Fue difícil sacar conclusiones sobre virus específicos, debido al bajo número total de muestras. Por lo tanto, el objetivo fue confirmar los datos previos *in vitro*, que demuestran que la equinácea tiene fuertes efectos antivirales contra los virus con membrana <sup>(31, 32)</sup>. Efectivamente, después de la puesta en común de los casos de influenza, parainfluenza, VRS, metapneumovirus o coronavirus, se encontraron en total 47 infecciones en el grupo de placebo y sólo 24 infecciones en el grupo de la equinácea ( $p = 0,0114$ , prueba de chi-cuadrado). La reducción individual de la infección depende respectivamente del tipo de virus. Estos resultados son totalmente coherentes con estudios previos de Pleschka *et al.* que demostraron efectos antivirales similares con la misma preparación utilizada en el estudio, objeto de este artículo <sup>(31, 32)</sup>.

## Conclusiones

El estudio clínico objeto de este artículo constituye hasta la fecha el ensayo clínico más grande que puso a prueba la seguridad y eficacia de la equinácea y que investigó su relación beneficio/ riesgo en un tratamiento a largo plazo. El tratamiento profiláctico con Echinaforce® durante más de 4 meses pareció ser beneficioso por muchas razones. En primer lugar, Echinaforce® mostró un perfil de seguridad ventajoso; no indujo más riesgo para la salud que el con placebo. En segundo lugar, el tratamiento prolongado con Echinaforce® se asoció con beneficios terapéuticos significativos.

En general, el balance beneficio/ riesgo de los resultados del estudio clínico sugieren que se puede recomendar el tratamiento a largo plazo con *E. purpurea* durante 4 meses.

## Nota de la editorial

Este artículo es una traducción adaptada de: Jawad M, Schoop R, Suter A, Klein P, Eccles R. Safety and efficacy profile of *Echinacea purpurea* to prevent common cold episodes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012:841315. doi:10.1155/2012/841315.

## Referencias bibliográficas

- Jackson GG, Dowling HF, Spiesman IG, Boand AV. Transmission of the common cold to volunteers under controlled conditions. I. The common cold as a clinical entity. *A.M.A. Archives of Internal Medicine* 1958; 101 (2): 267-278.
- Johnston SL. Cromolyns: treatment for the common cold? *Clinical and Experimental Allergy* 1996; 26 (9) 989-994.
- Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163 (4) 487-494.
- Monto AS. Individual and community impact of influenza. *PharmacoEconomics* 1999; 16 (Suppl. 1): 1-6.
- Wat D. The common cold: a review of the literature," *European Journal of Internal Medicine* 2004; 15 (2): 79-88.
- Rotbart HA, Hayden FG. Picornavirus infections: a primer for the practitioner. *Archives of Family Medicine* 2000; 9 (9): 913-920.
- Johnston SL. Problems and prospects of developing effective therapy for common cold viruses. *Trends in Microbiology* 1997; 5 (2) 58-63.
- Hendley JO. The host response, not the virus, causes the symptoms of the common cold. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26 (4) 847-848.
- Jefferson R. Antivirals for the common cold. In: Eccles RWO (eds), Birkhauser, Basel, Switzerland: Common Cold Verlag, 221-236, 2009.
- Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstein B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46 (7): 1078-1084.
- Grubeck-Loebenstein B, Wick G. The aging of the immune system. *Advances in Immunology* 2002; 80: 243- 284.
- Bergmann KC. Assessment of the clinical value of using an immunomodulator in recurrent respiratory infections. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1995; 371: 795-797.
- Barrett B. Medicinal properties of *Echinacea*: a critical review. *Phytomedicine* 2003; 10 (1): 66-86.
- Foster S. *Echinacea Nature's Immune Enhancer*. Rochester, Vt, USA: Healing Arts Press, 1991.
- Schoeneberger C. The influence of the immunostimulating effects of pressed juice from *Echinacea purpurea* on the course and severity of cold infections. *Forum Immunologie* 1992; 8: 18-22.
- Schmidt UA, Schenk MN. Pflanzliches Immunstimulans senkt Häufigkeit grippaler Infekte. *Natur und GanzheitsMedizin* 1990; 3: 277-281.
- Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarrell EM, Uziel Y. Effectiveness of an herbal preparation containing *Echinacea*, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2004; 158 (3): 217-221.
- Melchart D, Walther E, Linde K, Brandmaier R, Lersch C. *Echinacea* root extracts for the prevention of upper Respiratory tract Infections: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Archives of Family Medicine* 1998; 7 (6): 541-545.
- Sperber SJ, Shah LP, Gilbert RD, Ritchey TW, Monto AS. *Echinacea purpurea* for prevention of experimental rhinovirus colds. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38 (10): 1367-1371.
- Turner RB, Riker DK, Gangemi JK. Ineffectiveness of *Echinacea* for prevention of experimental rhinovirus colds. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44 (6): 1708-1709.
- Turner RB, Bauer R, Woelkart K, Hulsey TC, Gangemi JD. An evaluation of *Echinacea angustifolia* in experimental rhinovirus infections. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353 (4) 341-348.
- Schoop R, Klein P, Suter A, Johnston SL. *Echinacea* in the prevention of induced rhinovirus colds: a meta-analysis. *Clinical Therapeutics* 2006; 28 (2): 174-183.
- Tallarida RJ, Murray RB, Eiben C. A scale for assessing the severity of diseases and adverse drug reactions. Application to drug benefit and risk. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1979; 25 (4): 381-390.
- Barrett B, Harahan B, Brown D, Zhang Z, Brown R. Sufficiently important difference for common cold: severity reduction. *Annals of Family Medicine* 2007; 5 (3): 216- 223.
- Barrett B, Endrizzi S, Andreoli P, Barlow S, Zhang Z. Clinical significance of common cold treatment: professionals' opinions. *Wisconsin Medical Journal* 2007; 106 (8): 473-480.
- Tiralongo E, Lea RA, Wee SS, Hanna MM, Griffiths LR. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of *Echinacea* supplementation in air travellers. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine* 2012; 2012:417267, 9 pages.
- HMPC. EMEA Community herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) moench, herba recens. London: EMEA, 1-6, 2008.
- Rowlands DJ. Rhinoviruses and cells: molecular aspects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 152 (4): S31-S35.
- Caruso YJ, Gwaltney JM. Treatment of the common cold with *Echinacea*: a structured review. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40 (6): 807-810.
- Smith MBH, Feldman W. Over-the-counter cold medications: a critical review of clinical trials between 1950 and 1991. *Journal of the American Medical Association* 1993; 269 (17): 2258-2263.
- Sharma M, Anderson SA, Schoop R, Hudson JB. Induction of multiple pro-inflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized *Echinacea*, a potent antiviral herbal extract. *Antiviral Research* 2009; 83 (2): 165-170.
- Pleschka S, Stein M, Schoop R, Hudson JB. Anti-viral properties and mode of action of standardized *Echinacea purpurea* extract against highly pathogenic avian Influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV). *Virology Journal* 2009; 6, art. 197.



# EchinaMed<sup>®</sup>

*Extractos de Echinacea purpurea L.*

Para el tratamiento del **resfriado común**

# EchinaMed<sup>®</sup> plus Spray

*Extractos de Echinacea purpurea L. y Salvia officinalis L.*

Para el tratamiento de la **faringitis**



664955-8 EFP  
692238-5 MTP

**Medicamento a base de plantas medicinales  
Sin receta médica**

[www.avogel.es](http://www.avogel.es)