

FIGURA 1. Flor de *Echinacea purpurea*.

Foto: Bernat Vanaclocha.

PL12

El triple modo de acción de *Echinacea purpurea* (Echinaforce®): antiviral, antibacteriano y antiinflamatorio-inmunomodulador

Andy Suter

Departamento Médico,
A.Vogel Bioforce AG,
Roggwil, Suiza.
9325-Roggwil, Switzerland
a.suter@bioforce.ch

Resumen

Los preparados de equinácea, *Echinacea purpurea*, se han utilizado durante siglos especialmente para el tratamiento del resfriado común. Investigaciones recientes han demostrado que las alquilamidas, principio activo más importante de las preparaciones alcohólicas, actúan sobre el sistema inmunológico uniéndose específicamente al receptor cannabinoide CB-2, lo cual pone de manifiesto un modo de acción inmunomodulador y antiinflamatorio.

Menos se conocía, hasta ahora, sobre la actividad antiviral directa de la equinácea. Se ensayó *in vitro* el efecto antiviral de Echinaforce, una tintura alcohólica con un 95% de parte aérea y un 5% de raíz de *Echinacea purpurea*. Se demostró que Echinaforce inhibe eficazmente el virus de la influenza del tipo H3N2 así como el virus del herpes simple y el virus sincitial respiratorio, incluso a concentraciones muy bajas (1:52.000).

Los ensayos sobre la actividad antibacteriana contra cepas conocidas por desempeñar un papel importante en las infecciones de las vías respiratorias superiores, pusieron de manifiesto un buen efecto antibacteriano.

Palabras clave

Echinacea purpurea, inmunomodulador, antiinflamatorio, antiviral, antibacteriano.

O triplo modo de acção da *Echinacea purpurea* (Echinaforce®): antiviral, antibacteriano e anti-inflamatório-imunomodulador

Resumo

Preparações de equinácea, *Echinacea purpurea*, têm sido usadas durante séculos em especial no tratamento de gripes e constipações comuns. Uma pesquisa recente mostrou que as alquilamidas, o principal princípio activo das preparações alcoólicas, actuam sobre o sistema imunológico, através de uma ligação específica ao receptor canabinóide CB-2, o que demonstra um modo de acção anti-inflamatório e imunomodulador. Até agora, pouco se conhecia sobre a actividade antiviral directa da equinácea. Foi testado *in vitro* o efeito antiviral de Echinaforce, uma tintura alcoólica preparada com 95% de partes aéreas e 5% de raiz de *Echinacea purpurea*. Foi demonstrado que Echinaforce inibe eficazmente o vírus influenza tipo H3N2 assim como o vírus herpes simplex e o vírus sincicial respiratório, mesmo em concentrações muito baixas (1:52.000). Os ensaios sobre a actividade antibacteriana contra estirpes conhecidas por desempenharem um papel importante nas infecções do tracto respiratório superior, mostraram também um bom efeito antibacteriano.

Palavras-chave

Echinacea purpurea, imunomodulador, anti-inflamatório, antiviral, antibacteriano.

Introducción

La equinácea (*Echinacea purpurea*) es una planta silvestre nativa de las praderas de América del Norte (FIGURA 1). Ha sido empleada tradicionalmente por diversas tribus nativas americanas antes de la colonización europea para el tratamiento de múltiples afecciones⁽¹⁾. Actualmente los preparados de equinácea están entre los productos fitoterápicos más vendidos en todo el mundo, con una facturación anual estimada de 300 millones de dólares en Estados Unidos⁽²⁾. Entre las monografías más recientes destacaremos la de ESCOP (incluye la parte aérea y la raíz), con indicación aprobada como terapia adyuvante y profilaxis de las infecciones recurrentes de las vías superiores del aparato respiratorio (resfriado común) así como del tracto urogenital

The triple way of action of *Echinacea purpurea* (Echinaforce®): Antiviral, antibacterial and anti-inflammatory-immune-modulatory properties

Abstract

Preparations of the red coneflower, *Echinacea purpurea*, have been used for centuries particularly for the treatment of common colds. Recent research has shown that the main active constituents in alcoholic preparations, the alkylamides, act distinctively on the immune system with a specific binding on the cannabinoid CB-2 receptor, which leads to an immune modulatory and anti-inflammatory mode of action.

Less was known until now about the direct antiviral properties of Echinacea. We investigated *in vitro* the antiviral effects of Echinaforce, an alcoholic tincture made from 95% herba and 5% radix of *Echinacea purpurea*.

We could show that already in very low concentrations (dilution 1:52000), Echinaforce inhibited effectively influenza viruses of the H3N2 type as well as herpes simplex and respiratory syncytial viruses.

Finally, experiments on the antibacterial activity against strains known to play a major role in infections of the upper respiratory tract revealed moreover good antibacterial effects.

Keywords

Echinacea purpurea, immune-modulation, anti-inflammatory, antiviral, antibacterial.

⁽³⁾ y la monografía de la parte aérea de la equinácea, de la EMEA (European Medicines Agency), la cual tiene como indicación aprobada la prevención y tratamiento a corto plazo del resfriado común⁽⁴⁾. La mayoría de las monografías hacen referencia al uso del jugo obtenido por presión, ya que éste fue el principal preparado utilizado durante largo tiempo en Alemania y con el que se llevaron a cabo las primeras investigaciones. Irónicamente, otras preparaciones como los extractos alcohólicos no están reseñadas en las monografías, aunque en la monografía de la EMEA, alrededor de la mitad de la bibliografía mencionada hace referencia a los extractos etanólicos⁽⁴⁾. Los metanálisis con distintos tipos de preparados de equinácea perfilan una buena eficacia en el tratamiento agudo del resfriado común. Dos revisiones de la eficacia como profiláctico de

mostraron que el uso de preparados de equinácea comporta una disminución de aproximadamente el 50% del riesgo de padecer un resfriado. Esto indica que si un adulto padece 4 resfriados al año, se podrían evitar dos de ellos ^(5, 6). Los preparados de equinácea son de los pocos preparados disponibles, eficaces en la prevención del resfriado común. Al mismo tiempo, la equinácea tiene un excelente historial de seguridad y es muy bien tolerada. Se han descrito muy pocos efectos secundarios graves y en comparación con el elevado consumo de preparados de equinácea en todo el mundo, la evaluación beneficio-riesgo es excepcionalmente favorable a su uso ⁽¹⁾.

En cuanto a la acción farmacológica de los preparados de equinácea, existe la creencia común de que la equinácea actúa como un "refuerzo inmunitario" o "inmunoestimulante" ⁽⁷⁾. Esto está basado en investigaciones antiguas, en las que mayoritariamente se demostraba en experimentos *in vitro* que la adición de preparados de equinácea, principalmente jugo obtenido por presión, a células inmunes tales como los macrófagos aumentaba la actividad de estos ⁽¹⁾. No queda del todo claro si los resultados obtenidos en estas investigaciones eran atribuibles al preparado o bien a impurezas bacterianas, ya que los preparados de equinácea que contienen lipopolisacáridos bacterianos demuestran en los test *in vitro* que la secreción de citoquinas es dosis dependiente ⁽⁸⁾. Esto significa que cuando se añaden extractos de equinácea a estas células inmunes, éstas comienzan a producir citoquinas en respuesta a la presencia de LPS. Los extractos libres de LPS, como Echinaforce, demuestran un efecto controlado sobre las células inmunes (inmunomodulación) ⁽⁹⁾.

En los últimos años, se ha intensificado la investigación sobre el modo de acción de la equinácea con un extracto etanólico (Echinaforce[®]), que se detalla a continuación.

Preparación de los ensayos

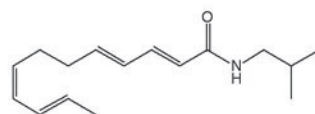
Echinaforce es un extracto alcohólico elaborado a partir de planta fresca de *Echinacea purpurea* (95% de parte aérea, relación droga-disolvente 1:12 y un 5% de raíz, relación droga-disolvente 1:11; etanol 60%). El producto se vende en todo el mundo y está en el mercado hace más de 50 años, siendo uno de los preparados de equinácea más frecuentemente utilizados.

Echinaforce ha demostrado ser clínicamente eficaz en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, en el tratamiento agudo del resfriado común, reduciendo la

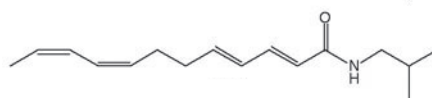
sintomatología significativamente ⁽¹⁰⁾. Posteriormente se ha visto que el principal constituyente activo son presumiblemente las alquilamidas ⁽¹¹⁾, que son detectables en el plasma en una concentración suficiente después de la toma de Echinaforce ^(12,13). En cuanto a la seguridad, el examen exhaustivo de la interacción de diferentes productos de equinácea con los enzimas del citocromo P450 demostró que la Cl_{50} , *in vitro*, era unas 4.900 veces superior a la concentración encontrada en el plasma humano ⁽¹⁴⁾.

Actividad antiinflamatoria/inmunomoduladora

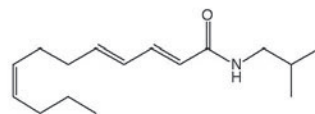
El primero en demostrar un posible mecanismo de acción molecular de la equinácea fue Juerg Gertsch del Instituto Federal Suizo de Tecnología de Zurich. Descubrió que en los preparados alcohólicos de *Echinacea purpurea*, las alquilamidas (FIGURA 2), son los constituyentes responsables del efecto inmunomodulador ⁽⁷⁾. Juerg Gertsch y sus colaboradores demostraron que estas sustancias tienen una gran afinidad por el receptor cannabinoide CB-2 ⁽¹⁵⁾



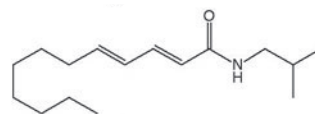
Isobutilamida del ácido dodeca-2E,4E, 8Z,10E-tetraenoico



Isobutilamida del ácido dodeca-2E,4E,8Z,10Z-tetraenoico



Isobutilamida del ácido dodeca-2E,4E,8Z-trienoico



Isobutilamida del ácido dodeca-2E,4E-dienoico.

FIGURA 2. Estructura de las alquilamidas de *Echinacea purpurea*.

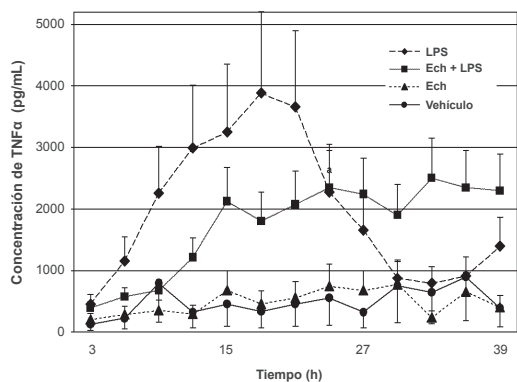


FIGURA 3: Secreción de la proteína TNF-alfa por monocitos humanos primarios de sangre periférica, durante 39 horas, enriquecidos con PBMCs (3×10^5 células). Tanto Echinaforce (25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) como los LPS (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) fueron ensayados individualmente y en combinación. Echinaforce fue incubado 1 hora antes de añadir los LPS. Los valores se obtuvieron cada 3 horas y son valores medios \pm DE ($n=3$). Figura extraída de Gertsch J. *et al.* (9).

Ech: Echinaforce. PBMCs: células mononucleares de sangre periférica. LPS: Lipopolisacáridos.

que se encuentra mayoritariamente en sangre periférica, especialmente en las células inmunes como los monocitos. Al unirse las alquilamidas al receptor CB-2 modulan la transcripción de la citoquina TNF- α , pero curiosamente no la transcripción en la proteína. Esto significa que los niveles del ARN mensajero de TNF- α se ven aumentados, no así la cantidad de la proteína TNF- α . En un modelo de inducción de inflamación con LPS, las células tratadas con Echinaforce producen TNF- α de forma moderada y mantenida en el tiempo y no un pico de concentración máximo, como ocurre con los LPS en células sin tratar, lo que pone de manifiesto un efecto antiinflamatorio (FIGURA 3). Es de destacar que la concentración de Echinaforce utilizada en estos experimentos (25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) se corresponde con la cantidad de alquilamidas que se encuentran en el plasma en los ensayos de biodisponibilidad (12, 13).

Este mismo efecto antiinflamatorio se confirmó también *in vivo* en los voluntarios que tomaron tanto una sola dosis de Echinaforce (13) como en los que siguieron el tratamiento durante más de una semana (16).

Gertsch *et al.* demostraron con el modelo del ensayo CB-2 que la combinación de la raíz y la parte aérea actúan de manera sinérgica, por lo que es razonable combinarlos (17).

Actividad antiviral

El resfriado común está causado principalmente por rinovirus. Por ello es interesante investigar si los preparados de equinácea actúan directamente sobre el virus. Jim Hudson *et al.*, (Universidad de Columbia, Vancouver) evaluaron las propiedades antivirales de Echinaforce. Descubrieron que la equinácea tiene propiedades antivirales directas muy potentes contra los virus recubiertos, tales como el de la influenza, herpes simple o el virus sincitial respiratorio, pero es poco activo contra el rinovirus (18). Los experimentos se llevaron a cabo *in vitro* utilizando células epiteliales de las vías respiratorias, que reflejan muy bien la situación *in vivo* de una infección viral. El sorprendente hallazgo de estos experimentos es que concentraciones muy bajas de Echinaforce son muy eficaces en la inhibición completa del crecimiento viral (TABLA 1). La dilución de la concentración mínima inhibitoria contra el virus de la influenza es, por ejemplo, de 1:52.000, prácticamente una dilución homeopática.

Los síntomas de un resfriado común son principalmente causados por las citoquinas secretadas por las células que están infectadas, principalmente por rinovirus. Hudson *et al.* demostraron que la equinácea añadida a células infectadas, puede inhibir la producción de citoquinas de manera muy eficaz. A una dilución 1:100 la respuesta inflamatoria es inhibida completamente después de 24 horas y las células vuelven a la normalidad (FIGURA 4) (19).

Estos dos resultados demuestran que la equinácea tiene interesantes propiedades para ser utilizada en tratamien-

Virus	CIM ₁₀₀ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	Viricida directa	Intracelular
Herpes simple	0,39	50
Influenza	0,58	80
Virus sincitial respiratorio	2,5	> 800
Rinovirus	\pm 800	> 800
Adenovirus, calicivirus felino, poliovirus	> 800	> 800

TABLA 1. Actividad de Echinaforce frente a diferentes tipos de virus. CIM Viricida directa: producida por el preparado en contacto directo con el virus. CIM intracelular: concentración mínima inhibitoria de la replicación viral tras incubación celular previa con el preparado.

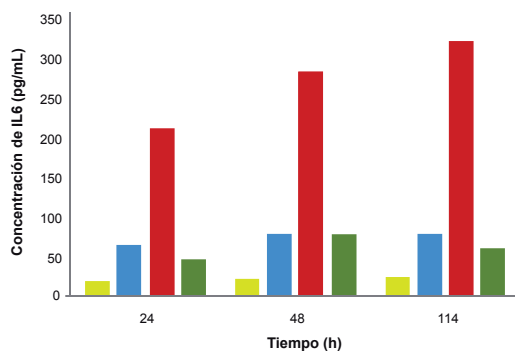


FIGURA 4: Secreción de interleuquina 6 (IL 6) por células epiteliales bronquiales humanas tras 24, 48 y 114 horas de estudio. Amarillo: células no tratadas. Azul: células tratadas con Echinaforce, concentración 1:100. Rojo: células infectadas con rinovirus. Verde: células infectadas con rinovirus y tratadas con Echinaforce.

tos tópicos en la mucosa bucal y nasal, ya que actúa previniendo directamente la infección viral y después de la infección, combate la inflamación eficazmente. Aún no se ha elucidado qué constituyentes de la equinácea son los responsables principales de la actividad antiviral.

Actividad antibacteriana

Las sobreinfecciones bacterianas son una complicación común en las infecciones graves del tracto respiratorio y comportan la prescripción de antibióticos⁽²⁰⁾. Por ello se investigó la actividad antibacteriana de Echinaforce, ante la práctica inexistencia de trabajos en este sentido. Se evaluó la capacidad para inactivar 15 diferentes bacterias patógenas humanas (ensayo de unidad formadora de colonias). Tres bacterias asociadas a infecciones respiratorias superiores: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Legionella pneumophila* (además de *Propionibacterium acnes*, asociado a inflamación de la piel), fueron susceptibles a Echinaforce que fue capaz de inactivar más de 10^4 unidades formadoras de colonias⁽²¹⁾, lo cual puede considerarse como clínicamente interesante.

Conclusiones y perspectivas

Los preparados de drogas vegetales contienen una mezcla de componentes, lo que les confiere la ventaja, sobre sus componentes aislados, de poder tener mayor diversidad de actividades y modos de acción. Las actividades anti-

inflamatoria e inmunomoduladora, además de antiviral y antibacteriana directas del Echinaforce, son la base de su eficacia clínica.

Las infecciones virales de las vías respiratorias superiores, en particular las provocadas por el virus de la influenza, son un motivo creciente de preocupación mundial, especialmente desde que los virus de origen aviar o porcino se han transmitido al hombre. Por ello se están buscando nuevas opciones terapéuticas.

Existe un amplio acuerdo en la comunidad científica que los tratamientos para grandes epidemias o pandemias de influenza deben ser tratamientos antivirales, antiinflamatorios e inmunomoduladores⁽²²⁾. Teniendo en cuenta los diversos modos de acción de la equinácea, ésta puede ser una opción de tratamiento válida no sólo para el resfriado común, sino también en infecciones provocadas por el virus de la influenza.

Referencias bibliográficas

- Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review. *Phytomedicine* 2003; 1:66-86.
- Brevoort P. The Booming U.S. Botanical Market: A New Overview. *HerbalGram* 1998; 44: 33-46.
- ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, 2nd edition. Exeter (UK): European Scientific Cooperative on Phytotherapy - Thieme; 2003.
- Committee on herbal medicinal products (HMPC). Community herbal monograph on Echinacea purpurea (L.) Moench, herba recens. Doc. Ref. EMEA/HMPC/104945/2006Corr.1, 2008.
- Schoop R, Klein P, Suter A, Johnston SL. Echinacea in the prevention of induced rhinovirus colds: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006; 2:174-83.
- Shah SA, Sander S, White CM, Rinaldi M, Coleman CI. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 473-80.
- http://www.active.com/nutrition/Articles/Echinacea_The_herbal_immune_booster.htm, 2008.
- Rininger JA, Kickner S, Chigurupati P, McLean A, Franck Z. Immunopharmacological activity of Echinacea preparations following simulated digestion on murine macrophages and human peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol* 2000; 4: 503-10.
- Gertsch J, Schoop R, Kuenzle U, Suter A. Echinacea alkylamides modulate TNFalpha gene expression via cannabinoid receptor CB2 and multiple signal transduction pathways. *FEBS Lett* 2004; 3:563-9.
- Brinkeborn RM, Shah DV, Degenring FH. Echinaforce and other Echinacea fresh plant preparations in the treatment of the common cold. A randomized, placebo controlled, double blind clinical trial. *Phytomedicine* 1999; 1:1-6.

11. Woelkart K, Bauer R. The role of alkamides as an active principle of echinacea. *Planta Med* 2007; 7:615-23.
12. Woelkart K, Dittrich P, Beubler E, Pinl F, Schoop R, Suter A, et al. Pharmacokinetics of the main alkamides after administration of three different Echinacea purpurea preparations in humans. *Planta Med* 2008; 6:651-6.
13. Woelkart K, Marth E, Suter A, Schoop R, Raggam RB, Koidl C, Kleinhappl B, Bauer R. Bioavailability and pharmacokinetics of Echinacea purpurea preparations and their interaction with the immune system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 9:401-8.
14. Modarai M, Gertsch J, Suter A, Heinrich M, Kortenkamp A. Cytochrome P450 inhibitory action of Echinacea preparations differs widely and co-varies with alkylamide content. *J Pharm Pharmacol* 2007; 4:567-73.
15. Raduner S, Majewska A, Chen JZ, Xie XQ, Hamon J, Faller B, et al. Alkylamides from Echinacea are a new class of cannabinomimetics. Cannabinoid type 2 receptor-dependent and -independent immunomodulatory effects. *J Biol Chem* 2006; 20: 14192-14206.
16. Ritchie M, Klein P, Suter A, Schoop R. Adaptive immunomodulation by Echinaforce: a clinical study. Gemeinsames Symposium der Deutschen Gesellschaft fuer Klinische Pharmakologie und Therapie (X. Symposium), der Gesellschaft fuer Phytotherapie (15 Kongress) der Gesellschaft fuer Arzneipflanzenforschung und des Komitee Forschung Natur Naturmedizin 2008; Berlin. Poster.
17. Chicca A, Raduner S, Pellati F, Strompen T, Altmann KH, Schoop R, et al. Synergistic immunopharmacological effects of N-alkylamides in Echinacea purpurea herbal extracts. *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 850-8.
18. Sharma M, Anderson SA, Schoop R, Hudson JB. Induction of multiple proinflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract. *Antiviral Res* 2009; 2:165-70.
19. Sharma M, Schoop R, Hudson JB. Echinacea as an antiinflammatory agent: the influence of physiologically relevant parameters. *Phytother Res* 2009; 6:863-7.
20. Stephenson K. Acute and chronic pharyngitis across the lifespan. *Lippincott's Primary Care Practice* 2000; 5: 471-489.
21. Sharma, M. Hudson, JB. Arnason, JT. Anti-bacterial properties of echinacea extracts. 55th Annual Meeting and International Congress of the Society for Medicinal Plant Research 2007; Graz, Austria. Short lecture.
22. Fedson DS. Confronting the next influenza pandemic with antiinflammatory and immunomodulatory agents: why they are needed and how they might work. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, published online 2009, 6. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122455801/HTMLSTARTW>