

Equinácea

Farmacología y farmacoterapia

Se revisa a continuación la descripción botánica de la equinácea, su composición química, actividades farmacológicas, indicaciones terapéuticas, efectos adversos, toxicidad y posología, tomando como referencia estudios y publicaciones recientes sobre esta planta.

ÁNGEL M. VILLAR DEL FRESNO, BEATRIZ DE LAS HERAS

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Los primeros datos que evidencian el uso de equinácea con fines curativos por las poblaciones indígenas de América del Norte se remontan a 1870, describiéndose su aplicación en una gran variedad de afecciones: alivio de la irritación de garganta, encías y boca, curación de heridas y como antídoto en la mordedura de serpiente¹. Posteriormente, la equinácea se ha utilizado en la prevención y el tratamiento de infecciones respiratorias y del tracto urinario, fundamentalmente en casos de gripe, resfriado común y bronquitis.

E. angustifolia fue la especie utilizada originariamente en Estados Unidos por H.C.M. Meyer, que desarrolló un producto para el tratamiento de la mordedura de serpiente, y por la empresa Lloyd-Brothers, que comenzó la exportación a Europa de los preparados de equinácea a finales del siglo XIX. Madaus (1930) introdujo *E. purpurea* como planta medicinal en Europa, iniciándose su cultivo comercial en Alemania. Sin embargo, ha sido en la última década cuando se ha extendido su uso, coincidiendo con el reciente auge de la fitoterapia y con los hallazgos sobre su mecanismo de acción.

Existen distintos preparados comerciales de equinácea, desde los zumos frescos por prensado directo a los ex-

tractos etanólicos o acuosos de las sumidades o de las hojas y flores desecadas y trituradas. La mayoría de los estudios clínicos y farmacológicos se han realizado con preparados de *E. purpurea*. La clasificación terapéutica es como planta inmunoestimulante, inmunomoduladora y antiviral, aunque no se han podido establecer con claridad las indicaciones terapéuticas, formas de administración y dosis a administrar.

Descripción botánica

El género *Echinacea* pertenece a la familia *Asteraceae* (*Compositae*) y comprende un grupo de especies herbáceas perennes frecuentemente cultivadas por sus capítulos vistosos. Las hojas presentan una disposición basal o semibasal, siendo los capítulos las partes más características. El receptáculo floral es fuertemente abombado, las flores liguladas se disponen colgantes respecto al receptáculo floral pudiendo ser de colores variados y apareciendo

frecuentemente como blancas, amarillo-anaranjadas (fig. 1) o purpúreas (imagen de apertura de este artículo); las flores tubulosas son bracteadas. Tres especies son de uso medicinal: *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *E. angustifolia* (DC.) y *E. pallida* (Nutt) Nutt (fig. 2). El nombre botánico del género deriva del griego *echinos*, que significa erizo de mar y hace referencia al aspecto de las flores tubulares en la inflorescencia. El nombre vernáculo de estas plantas en lengua inglesa es *purple coneflowers*².

Echinacea purpurea es una especie que puede alcanzar hasta 1,5 m de al-



Fig. 1. *Echinacea purpurea* (L.) Moench



Fig. 2. *Echinacea pallida* (Nutt) Nutt

Actividad farmacológica

Gran parte de la investigación realizada se ha centrado en el uso de equinácea como estimulante no específico del sistema inmunitario, habiéndose publicado en los últimos 50 años cientos de estudios sobre la química, la farmacología y las aplicaciones clínicas de esta planta medicinal⁴. La mayoría de los estudios sugieren que los componentes activos de las partes aéreas son los derivados de los ácidos cafeico y ferúlico (ácido achicórico y equinacósido) y los polisacáridos.

A pesar de que se han identificado muchos de los componentes activos de la equinácea, no se ha podido identificar ninguno al que se pueda atribuir los posibles efectos terapéuticos, por lo que no se conoce el verdadero mecanismo de acción ni existen datos de biodisponibilidad, potencia relativa o posibles efectos sinérgicos, lo que no permite disponer de información relevante desde el punto de vista clínico⁵. Por todo ello, no se ha podido establecer si la posible actividad farmacológica de equinácea se debe a un único componente o a varios.



Estudios *in vitro* y en animales

De los estudios sobre la equinácea, tanto *in vitro* como en animales, se han obtenido interesantes conclusiones que se detallan a continuación.

Actividad inmunomoduladora. Las propiedades inmunoestimulantes de los extractos de equinácea se han demostrado en un gran número de ensayos farmacológicos, realizados con distintas células del sistema inmunitario como macrófagos, monocitos y células Natural Killer (NK)^{6,7}. El sistema inmunitario, diana farmacológica de la equinácea, es un sistema altamente complejo que participa en

los procesos de defensa del huésped, como es el caso de la inflamación. La inflamación es responsable de afecciones como la rinosinusitis (resfriado común) y la faringitis, principales enfermedades para las que se prescriben los preparados de equinácea, con un componente inflamatorio responsable de la sintomatología de estos procesos.

La activación de macrófagos y de leucocitos polimorfonucleares (PMN) por extractos de *E. purpurea* ha quedado probada tanto en ensayos *in vitro* como en modelos animales, observándose un aumento de la proliferación de monocitos en el ba-

tura. Presenta hojas oval-lanceoladas largamente pecioladas y muy ásperas en el haz. Las lígulas presentan colores purpúreos siendo de 2-4 cm de largo. El periodo de floración comprende de junio a octubre y se desarrolla en sotos y bosquetes sobre suelos frescos, siendo una planta frecuente en Estados Unidos desde los Estados de Virginia y Pensilvania hasta Iowa, extendiéndose hacia el sur hasta Georgia y Luisiana. En fitoterapia se utilizan la raíz y las partes aéreas de *E. purpurea*.

Composición química

La raíz de *E. purpurea* es rica en ácido achicórico (ácido 2,3-*O*-dicafeil-tartárico) (0,6-2,1%); alquilaminas (0,01-0,04%); polisacáridos y glicoproteínas; derivados poliacetilénicos y un aceite esencial (0,1 %).

La parte aérea contiene alquilamidas, mayoritariamente isobutilamidas; derivados del ácido cafeico, principalmente ácido achicórico, (1,2-3,1%), ácido 2-*O*-feruloil-tartárico y ácido 2-*O*-3-*O*-cumaroil-tartárico. Polisacáridos tales como PS I (4-*O*-metilglucuronarabinosilano) y PS II (arabinoramnogalactano ácido). Otros constituyentes de menor importancia son: flavonoides, aceite esencial, poliacetilenos y ácido metil-*p*-hidroxicinámico³.

zo y también de los niveles de citoquinas (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α) después de la administración oral de los preparados de equinácea. Estos efectos han sido confirmados en macrófagos humanos en un ensayo realizado en 12 voluntarios jóvenes, que recibieron una inyección de 2 ml de *Echinacin* durante 4 días, observándose un aumento del índice fagocítico de estas células. Además de los procesos de activación celular, también se ha descrito aumento de la viabilidad y de la proliferación de células del sistema inmunitario (NK, monocitos) en animales a los que se administró una dosis de 0,45 mg/día de un extracto de la raíz de *E. purpurea*, así como de otros índices de estimulación inmune frente a infecciones virales, como el número y actividad de linfocitos T y B⁷.

Los efectos inmunoestimulantes de los polisacáridos de las especies de *Echinacea* han sido evaluados en distintos modelos experimentales, observándose un aumento de la actividad fagocitaria de los macrófagos frente a células tumorales, infecciones por *Candida albicans* y

especies de *Listeria*^{8, 9}. Sin embargo, posteriormente se observó que las alquilamidas también desempeñaban un papel importante en este sentido, al igual que los derivados del ácido cafeico como el equinacósido y algunas glicoproteínas. La riqueza de estos compuestos potencialmente activos varía según las especies, parte de la planta utilizada y de las condiciones de cultivo, así como del método de extracción utilizado.

Por tanto, no se ha podido concluir nada específico acerca de los constituyentes activos ni respecto a cuáles de ellos podrían servir como marcadores para la fabricación de un preparado estandarizado, que sería de gran utilidad en la realización de los ensayos clínicos.

Actividad antiinflamatoria y antioxidante. Se ha descrito también la actividad antiinflamatoria y antioxidante de los extractos de equinácea. El ácido achi-córico es un potente inhibidor de la enzima hialuronidasa, que interviene en la degradación del colágeno. Los extractos

de equinácea ricos en alquilamidas mostraron actividad antiinflamatoria por inhibición de las enzimas ciclooxigenasa y 5-lipoxigenasa del proceso inflamatorio. Esta actividad antiinflamatoria ha sido corroborada en modelos animales de inflamación, como el edema plantar en rata inducido por distintos agentes (formalina, serotonina, etc.). Asimismo, se ha descrito la actividad antioxidante y captadora de radicales libres^{4, 10}.

Actividad antifúngica y antiviral. Los extractos de *E. purpurea* han manifestado actividad antifúngica frente a *Saccharomyces cerevisiae* y varias especies de *Candida*, incluyendo *C. albicans*, agente causal de muchas enfermedades de la piel¹¹. El pretratamiento con un extracto rico en polisacáridos disminuyó la infección y el porcentaje de muerte en un modelo de ratón inmunodeprimido infectado por *Candida*. La actividad viral de esta planta se puso de manifiesto en ensayos en cultivos de células infectadas por virus y expuestas al zumo de *E. purpurea*.

Ensayos clínicos en humanos

A pesar de las evidencias científicas de la actividad inmunoestimulante de la equinácea obtenidas a nivel celular, continúan sin identificarse las vías implicadas en el aumento de la resistencia que parece conferir el tratamiento con esta especie medicinal frente a enfermedades infecciosas, evidenciado por una menor incidencia, gravedad o duración de la enfermedad.

Desde el primer ensayo clínico controlado realizado en humanos, publicado por Möse en 1983, se han realizado numerosos estudios con el fin de evaluar la eficacia clínica de los preparados de equinácea, la posología y la duración estimada del tratamiento. En estos ensayos se han incluido pacientes con enfermedades diversas (distintos tipos de cáncer, bronquitis e infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones fúngicas) y se han utilizado distintas vías de administración (oral, subcutánea, intramuscular e intravenosa). Así, se han descrito en la literatura aproximadamente 325 artículos relacionados con equinácea y su uso clínico en el resfriado, incluyéndose ensayos frente a placebo en los que se han eva-

luado los efectos de esta planta medicinal sobre los síntomas y la duración del cuadro^{12,13,14,15}. Recientemente, se han intentado unificar los resultados obtenidos en estos múltiples ensayos clínicos. La dificultad reside tanto en el diseño de los ensayos, como en la gran variabilidad de los preparados de equinácea administrados, cuya composición química, en ocasiones, fue desconocida. Los autores de este estudio señalan la ausencia de un protocolo doble ciego en este tipo de ensayos, esencial para enfermedades leves de corta duración, por lo que resulta difícil establecer la validez y el beneficio clínico del tratamiento con equinácea¹⁶. Además, como se comentó anteriormente, diversas sustancias presentes en equinácea pueden producir un efecto beneficioso en los síntomas del resfriado común, por inhibición de la replicación del virus o por modulación de la respuesta inmune.

El resfriado común se define como una infección viral, causada en $\approx 50\%$ de los casos por rinovirus, por lo que se abogaría porque la equinácea tuviera actividad viral. En dos ensayos recientes realizados, volun-

tarios sanos recibieron un tratamiento con equinácea durante varios días, antes y después de que se les inoculara un rinovirus, siendo comparados con individuos control que recibieron placebo^{17,18}. En el primero de estos ensayos en 24 voluntarios, se produjo un número ligeramente menor de resfriados en los sujetos tratados con equinácea, aunque la diferencia no fue significativa y tampoco se observó una disminución del grado de infección por rinovirus en los sujetos tratados. Resultados semejantes fueron descritos en el segundo de estos estudios, no observándose tampoco un efecto significativo del tratamiento con equinácea sobre la aparición de la infección o su gravedad.

Recientemente, en un editorial de la revista *Clinical Infectious Diseases*, después de considerar la controversia existente acerca de la eficacia clínica de la equinácea a partir de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, se ha concluido que esta planta medicinal carece de una actividad viral clínica significativa o de efecto terapéutico en pacientes con resfriado común¹⁹.

Indicaciones terapéuticas

La Comisión E, organismo encargado de la aprobación de los fármacos en Alemania, ha autorizado el uso de la raíz y de la parte aérea de *E. purpurea* como coadyuvante en el tratamiento y la profilaxis de infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior (resfriado común) y vías urinarias inferiores. En uso externo, como coadyuvante en el tratamiento de heridas superficiales.

Efectos adversos y toxicidad

Se considera que la equinácea es una planta medicinal relativamente segura y bien tolerada^{20,21}. Aunque se han observado algunas reacciones alérgicas a los preparados de equinácea con una incidencia muy baja, no se ha descrito la aparición de reacciones adversas a las dosis terapéuticas utilizadas, interacciones farmacológicas ni ninguna muerte por sobredosis. Ocasionalmente se han señalado náuseas, vómitos, dolor de garganta y diarrea.

Las monografías de la Comisión E alemana indican que, debido a su capacidad de estimular el sistema inmune, la equinácea está contraindicada en pacientes con tuberculosis, esclerosis múltiple, collagenopatías, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y otras enfermedades inmunitarias. La posible hepatotoxicidad de los compuestos nitrogenados presentes en equinácea hace que se recomiende un tratamiento inferior a seis semanas de duración.

No se ha establecido la seguridad clínica de equinácea durante el embarazo, conociéndose únicamente datos de un estudio en una cohorte de 206 mujeres que tomaron preparados de equinácea durante su embarazo, no habiéndose observado aumento del riesgo de malformaciones²². Se ignora si los componentes de esta planta son excretados en cantidades significativas con la leche materna, y si ello pudiese afectar al niño. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de la equinácea.

En los estudios toxicológicos realizados en animales, en los que se han administrado dosis orales hasta 15 g/kg a ratas y ratones, no se han observado signos tóxicos, cambios en los parámetros de laboratorio, en el peso cor-

poral ni hallazgos histopatológicos relevantes. Tampoco se han descrito efectos mutagénicos. □

Bibliografía general

1. Mark JD, Grant KL, and Barton LL. The use of dietary supplements in pediatrics: a study of echinacea. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40(5), 265-9.
2. Rickett HW. *Wild flowerse of the United States*. New York: McGraw-Hill, 1995.
3. Vanaclocha B, Cañigueral S. *Fitoterapia. Vademécum de prescripción*. 4ª ed. Barcelona: Masson, 2003.
4. Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review. *Phytomedicine* 2003; 10(1), 66-86.
5. Glanville I. Echinacea: immune effects need more research. *Adv Nurse Pract* 2003; 11(8), 25-6.
6. Bauer VR, Jurcic K, Puhlmann J, and Wagner H. Immunologic in vivo and in vitro studies on Echinacea extracts. *Arzneimittelforschung* 1988; 38(2), 276-81.
7. Sun LZ, Currier NL, and Miller SC. The American coneflower: a prophylactic role involving nonspecific immunity. *J Altern Complement Med* 1999; 5(5), 437-46.
8. Bauer VR. Chemistry, analysis and immunological investigations of Echinacea phytopharmaceuticals. En: Wagner H, editor. *Immunomodulatory agents from plants*. Basel: Birkhäuser, 1999, p. 41-45.
9. Steinmuller C, Roesler J, Grottrup E, Franke G, Wagner H, and Lohmann-Matthes ML. Polysaccharides isolated from plant cell cultures of Echinacea purpurea enhance the resistance of immunosuppressed mice against systemic infections with *Candida albicans* and *Listeria monocytogenes*. *Int J Immunopharmacol* 1993; 15(5), 605-14.
10. Hu C and Kitts DD. Studies on the antioxidant activity of Echinacea root extract. *J Agric Food Chem* 2000; 48(5), 1466-72.
11. Binns SE, Purgina B, Bergeron C, Smith ML, Ball L, Baum BR, and Arnason JT. Light-mediated antifungal activity of Echinacea extracts. *Planta Med* 2000; 66(3), 241-4.
12. Grimm W and Muller HH. A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of Echinacea purpurea on the incidence and severity of colds and respiratory infections. *Am J Med* 1999; 106(2), 138-43.
13. Giles JT, Palat CT, III, Chien SH, Chang ZG, and Kennedy DT. Evaluation of echinacea for treatment of the common cold. *Pharmacotherapy* 2000; 20(6), 690-97.
14. Schulden B, Bulitta M, Ballering-Bruhl B, Koster U, and Schafer M. Efficacy of Echinacea purpurea in patients with a common cold. A placebo-controlled, randomised, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2001; 51(7), 563-8.
15. Yale SH and Liu K. Echinacea purpurea therapy for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2004; 164(11), 1237-41.
16. Caruso TJ and Gwaltney JM, Jr. Treatment of the common cold with echinacea: a structured review. *Clin Infect Dis* 2005; 40(6), 807-10.
17. Sperber SJ, Shah LP, Gilbert RD, Ritchey TW, and Monto AS. Echinacea purpurea for prevention of experimental rhinovirus colds. *Clin Infect Dis* 2004; 38(10), 1367-71.
18. Turner RB, Riker DK, and Gangemi JD. Ineffectiveness of echinacea for prevention of experimental rhinovirus colds. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(6), 1708-9.
19. Knight V. Echinacea treatment for the common cold. *Clin Infect Dis* 2005; 40(6), 811-2.

POSOLOGÍA

El intervalo de dosis recomendado es de 900 a 1.000 mg tres veces al día, equivalente a 6-9 ml de zumo obtenido por expresión de la droga fresca o 0,75 a 1,5 ml diarios de la tintura.

Parte aérea de *E. purpurea*

Recomendaciones de la ESCOP

- Uso interno:
Dosis diaria adultos: 6-9 ml de zumo obtenido por expresión de la droga fresca u otros preparados a dosis equivalentes. Niños: Dosis proporcionales a las de adultos, según edad y peso.
- Uso externo: preparados semisólidos con un mínimo de 15% de zumo obtenido por expresión.

Recomendaciones de la Comisión E

- Vía interna: dosis diaria de 6-9 ml de zumo obtenido por expresión; preparados equivalentes.
- Vía parenteral: depende del tipo de individuo y de la gravedad de su estado, así como de la naturaleza específica del preparado. La aplicación parenteral requiere una dosis gradual, especialmente en niños; el fabricante está obligado a mostrar esta información en el preparado.
- Vía externa: preparados semisólidos con, al menos, 15% de zumo obtenido por expresión.

Raíz de *E. purpurea*

Recomendaciones de la ESCOP:

Dosis diaria adultos: 3 x 60 gotas de tintura (1:5, etanol 55 % V/V), equivalente a 3 x 300 mg de droga. Niños: dosis proporcionales a la de adultos, según edad y peso.

20. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002; 136(1), 42-53.
21. Percival SS. Use of echinacea in medicine. *Biochem Pharmacol* 2000; 60(2), 155-8.
22. Gallo M, Sarkar M, Au W, Pietrzak K, Comas B, Smith M, Jaeger TV, Einarson A, and Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to echinacea: a prospective controlled study. *Arch Intern Med* 2000; 160(20), 3141-3.