

EXTRACTO ESTANDARIZADO DE *PELARGONIUM SIDOIDES* (EPS 7630)

Los síntomas del resfriado son tan diversos como los tratamientos disponibles y su eficacia. Recientemente se ha sumado a estas opciones terapéuticas un nuevo medicamento de origen natural, elaborado a partir de un extracto estandarizado de Pelargonium sidoides (EPS 7630), indicado en niños y adultos. Los resultados de los ensayos clínicos muestran que EPS 7630 es eficaz y seguro en el tratamiento del resfriado común y reduce significativamente la gravedad y duración de los síntomas específicos de la enfermedad en comparación con el placebo.

SAGRARIO MARTÍN-ARAGÓN ÁLVAREZ.

Las infecciones de las vías respiratorias altas son enfermedades clínicamente banales cuya prevalencia las convierte en un problema real para las consultas de atención primaria. Aunque su etiología es viral, en ocasiones pueden aparecer complicaciones bacterianas. Los tratamientos OTC (*over-the-counter* o de indicación farmacéutica) disponibles actualmente para el resfriado común se limitan al alivio de los síntomas y no reducen la duración de la infección. Las medicaciones para el tratamiento sintomático pueden aportar beneficios, en ocasiones escasos, y además existe una gran carencia de estudios que prueben la seguridad y/o la eficacia de estos fármacos en niños menores de 12 años.

CAPACIDAD INMUNOLÓGICA DISMINUIDA

Tras una infección viral se pueden producir infecciones bacterianas con cierta frecuencia como consecuencia, principalmente, de la producción de factor de crecimiento transformador-beta (TGF- β), que es capaz de reducir la actividad de la inmunidad celular y activar los procesos de fibrosis asociados, a su vez, a los procesos inflamatorios crónicos. En cuanto se produce la infección viral, se desencadena un gran proceso inflamatorio asociado a ella, que debe ser detenido por el sistema inmunitario. Sin embargo, éste no es eficaz ya que con la resolución progresiva del proceso infeccioso disminuye su capacidad inmunológica, y es en esta situación en la que sobreviene la infección bacteriana. Por tanto, es el propio sistema inmunitario el que favorece la implantación de los gérmenes patógenos. Los virus que más frecuentemente infectan el tracto respiratorio superior no tienen gran capacidad invasiva ni de generar un gran daño tisular; sin embargo, el sistema inmunitario contribuye a la gravedad de la enfermedad desarrollando frente a ellos un proceso inflamatorio muy intenso, junto con la liberación de enzimas (elastasas, colagenasas), que contribuyen a las lesiones y a la clínica.

INMUNOMODULACIÓN

Estos hallazgos justifican que cada vez más se considere la posibilidad de modular las respuestas inmunitarias ya que en muchas de estas enfermedades del tracto respiratorio superior se ha observado que, a menudo, la etiología no debe buscarse tanto en el patógeno como en el sistema inmunitario. Los inmunomoduladores actúan sobre diferentes niveles del sistema inmunitario: inhiben o intensifican selectivamente poblaciones o subpoblaciones de células para la respuesta inmunitaria (linfocitos, macrófagos, neutrófilos, células *natural killer* y citotóxicas), o producen mediadores solubles como las citocinas. En lo que respecta al mecanismo de acción, los inmunomoduladores pueden actuar de forma específica o inespecífica. Son agentes que logran estimular o inhibir la respuesta inmunitaria, sin que la actividad de las células estimuladas vaya dirigida hacia un antígeno determinado. Los avances en esta dirección son reveladores de la eficacia de los inmunomoduladores obtenidos a partir de materias primas de origen natural vegetal.

Es una realidad el interés creciente de pacientes y médicos, en Europa y en Estados Unidos, por el uso de medicinas complementarias y en especial la fitoterapia. En este contexto ha llegado a la oficina de farmacia española un tratamiento sintomático alternativo para el resfriado común, cuya formulación se basa en el extracto estandarizado de las raíces de *Pelargonium sidoides*.

EPS 7630, *PELARGONIUM SIDOIDES*

La abundante información etnobotánica disponible demuestra que diversas especies tuberosas de *Pelargonium* han formado parte de la medicina popular tradicional. La especie *Pelargonium sidoides* D.C. (Geraniaceae) es una planta herbácea perenne que se ha utilizado popularmente en el sur de África para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, infecciones de



las vías respiratorias, incluso de la tuberculosis. El inglés Stevens descubrió las propiedades medicinales de esta planta y la introdujo en Inglaterra. Entre las propiedades farmacológicas de *Pelargonium sidoides* destaca su actividad antibacteriana frente a algunos gérmenes grampositivos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β -hemolizantes) y gramnegativos (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*).

EPs 7630 es un extracto etanólico acuoso estandarizado de la raíz de *Pelargonium sidoides*. Se comercializó por primera vez en Inglaterra, en 1897, por sus supuestas propiedades antituberculosas, pero perdió popularidad con el advenimiento del tratamiento antibacteriano. Actualmente, se está utilizando ampliamente en Europa en forma de preparados fitoterapéuticos para el tratamiento de infecciones respiratorias.

En ensayos clínicos controlados con placebo y en varios estudios observacionales se ha probado la eficacia de *EPs 7630* en el tratamiento del resfriado común, de la bronquitis aguda o de la rinosinusitis aguda. En todos los ensayos clínicos controlados, el tratamiento con *EPs 7630* fue superior al placebo en términos de eficacia, con una reducción significativa de los síntomas específicos de la enfermedad. En todos estos estudios clínicos y observacionales, *EPs 7630* mostró una buena tolerabilidad y no se reportaron efectos adversos serios.

PRESENTACIÓN Y COMPOSICIÓN

El medicamento descrito se comercializa en forma de gotas orales, con dos presentaciones: 20 y 50 ml. Contiene alcohol y glicerol como excipientes de declaración obligatoria.

El extracto estandarizado de *Pelargonium sidoides*, *EPs 7630*, está constituido por seis grupos principales de compuestos: proantocianidinas constituidas predominantemente por unidades de catecol y galocatecol (40%), hidratos de car-

bono monoméricos y oligoméricos (12%), minerales (12%), péptidos (10%), derivados de purina (2%), cumarinas sustituidas (2%) y en parte, sustancia desconocida (22%). Entre las cumarinas, la 7 hidroxí-5,6-dimetoxicumarina (umckalina) se ha encontrado solamente en esta especie y ha mostrado ser la más activa frente a diversas bacterias patógenas.

Ya que la concentración de principios activos en el material vegetal puede variar atendiendo a la localización geográfica y a la época estacional, en la fabricación del preparado se determina la concentración de compuestos en la materia prima con el fin de ajustar la composición y obtener un producto final con una concentración definida de esos componentes. Considerando que la umckalina está presente en altas concentraciones en la planta y que no se ha encontrado en otras especies, este compuesto parece ser un buen candidato como marcador químico para los preparados fitoterapéuticos de *Pelargonium sidoides*.

MECANISMO DE ACCIÓN DE *EPs 7630*

Un gran número de estudios *in vitro* ha demostrado que la actividad antiviral y antibacteriana de *EPs 7630* está asociada con la modulación de la respuesta inmune no específica del hospedador, cuyas vías de señalización no son compartidas por los inmunomoduladores clásicos.

Y así, se ha determinado que las actividades moduladoras inmunes son mediadas principalmente por la estimulación en la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF- α), óxido nítrico (NO), interferón β (INF β) e interleucinas, y un incremento de la actividad de las células *natural killer*. Otras actividades de *EPs 7630* que se han puesto de manifiesto *in vitro* son su actividad citoprotectora, la mejora de la fagocitosis, de la capacidad oxidante de fagocitos (mediante la generación de especies reactivas de oxígeno) y de la muerte intracelular de patógenos mediante fagocitos humanos de sangre periférica, así como una inhibición de la interacción de los estreptococos del grupo A y el epitelio intacto del hospedador, protegiendo así el tracto respiratorio superior de la colonización e infección bacteriana. También se ha demostrado que *EPs 7630* ejerce una potente actividad inhibitoria de la elastasa de leucocitos humanos y que este efecto se correlaciona con el contenido de fenoles totales del extracto. La elastasa es una potente proteasa con una gran importancia patofisiológica debido a su influencia destructora sobre el tejido hospedador y, por tanto, su inhibición es una estrategia terapéutica en el caso de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, como por ejemplo, la bronquitis aguda y crónica y otras enfermedades de las vías respiratorias. Asimismo, se ha comprobado que la tasa de replicación del virus es mucho menor y que los marcadores del sistema inmunitario se incrementan en un período inferior.

Las actividades descritas del extracto estandarizado *EPs 7630* de *Pelargonium sidoides* parecen explicar el efecto terapéutico beneficioso de *EPs 7630* en los pacientes con bronquitis, tonsilofaringitis, sinusitis o síntomas agudos del resfriado común. Es probable que la eficacia de *EPs 7630* en el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas sea debida a la actividad e interacción de varios de sus componentes más que a la de un solo compuesto.

EFICACIA EN INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

Las evidencias de la eficacia de *EPs 7630* en las infecciones del tracto respiratorio superior, tanto de niños como de adultos, se han obtenido a partir de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, y de estudios observacionales.

Y así, un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 200 niños, ha demostrado la superioridad de *EPs 7630* sobre el placebo en el tratamiento de la bronquitis aguda. Los síntomas de tos y crepitaciones pulmonares en la auscultación y la falta de apetito y dolor de cabeza experimentaron una reducción más marcada y más temprana con este fármaco que con placebo. El porcentaje de pacientes completamente recuperados o con una mejoría mayor fue superior con *EPs 7630* y también mejoró el estado de salud y la calidad de vida en mayor medida en el grupo que lo tomó que en el grupo que tomó placebo. El número de pacientes con reposo en cama se redujo en mayor grado en el grupo con *EPs 7630* que con placebo. Entre los días 0 y 7, el porcentaje de pacientes con capacidad de asistir a guardería, escuela o trabajo mejoró en mayor medida en el grupo tratado con *EPs 7630* frente al grupo placebo.

La superioridad de *EPs 7630* sobre el placebo en el tratamiento de la faringoamigdalitis aguda exudativa se ha demostrado en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 143 niños. La reducción del TSS (siglas que en inglés corresponden a *tonsillopharyngitis severity score* o nivel de gravedad de la faringoamigdalitis) es mayor en el grupo tratado con *EPs 7630* que con placebo. Se obtuvieron valores de TSS < 5 puntos en el 76,7% de los pacientes con *EPs 7630* y en el 34,3% de los que tomaron placebo. El 75,3% de los sujetos tratados con *EPs 7630* experimentaron una recuperación rápida frente a un 32,9% de los sujetos tratados con placebo. Los síntomas determinados en la evaluación del TSS tuvieron mejor recuperación en el grupo con *EPs 7630* frente al placebo. La solución de *EPs 7630* redujo la duración de la enfermedad y, por tanto, el reposo de los niños en cama. El sexto día pudo regresar al colegio el 80,8% de los niños que recibieron *EPs 7630* y sólo el 21,4% de los del grupo placebo. Los pacientes tratados con *EPs 7630* consumieron menos paracetamol durante el estudio.

La dosis óptima para el tratamiento de la bronquitis aguda en adultos, al margen de la indicación de antibióticos, se ha estudiado en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo, de 406 pacientes. Mediante la puntuación en la escala BSS (*bronchitis specific symptoms*, síntomas específicos de la bronquitis) se concluyó que la dosis eficaz y bien tolerada era de 60 mg *EPs 7630*/día, administrados en tres tomas.

REACCIONES ADVERSAS

A partir de las revisiones realizadas del extracto estandarizado de *Pelargonium sidoides*, *EPs 7630*, se puede concluir que los principios activos de este fármaco en el alivio de los

síntomas típicos de la bronquitis aguda en niños y adultos, así como de aquellos que acompañan a la rinosinusitis y al resfriado común en adultos, no producen ningún efecto adverso serio.

EPs 7630 presenta un excelente perfil de seguridad. Los datos de seguridad disponibles indican eventos adversos leves a moderados, molestias gastrointestinales posiblemente debidas al contenido en fenoles del preparado fitoterapéutico. No se han descrito efectos en detrimento de la calidad de vida.

En un estudio observacional multicéntrico con 742 niños de 0-12 años, la tolerancia del producto fue muy buena o buena en el 94,9% de los casos. Sólo se notificaron efectos adversos en el 1,8% de los niños, siendo siempre leves a moderados.

EN TODOS LOS ESTUDIOS REALIZADOS, EPS 7630 HA MOSTRADO UNA SUPERIORIDAD CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA EN EFICACIA RESPECTO A PLACEBO, UN CURSO MÁS FAVORABLE Y UNA RECUPERACIÓN MÁS RÁPIDA

En un segundo estudio observacional con 2.099 pacientes, 498 de los cuales eran menores de 18 años, *EPs 7630* también demostró muy buena tolerancia. Sólo el 1,2% de niños menores de 12 años presentaron reacciones adversas.

EPs 7630 se considera apto tanto para diabéticos como celíacos ya que carece de azúcar y gluten en su contenido.

INTERACCIONES

Las cumarinas que se hallan presentes en la composición de *EPs 7630* no presentan actividad anticoagulante ya que carecen de los requisitos estructurales mínimos. Además, se ha demostrado en estudios in vivo que *EPs 7630* no altera los parámetros de la coagulación, así como tampoco la farmacocinética y farmacodinamia de la warfarina.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON EPS 7630

EPs 7630 se podría considerar como un tratamiento de primera línea para todos los tipos de bronquitis, porque incluso en las enfermedades que necesitan terapia antimicrobiana este tratamiento inicial podría retrasar el comienzo de la administración de antibióticos hasta la decisión paciente y final de una antibiosis apropiada, reduciendo así el riesgo de tratamiento antibiótico innecesario. Esto es particularmente importante teniendo en cuenta que casi el 50% de las infecciones virales del aparato respiratorio acaban siendo tratadas con antibióticos.

Con este tratamiento, los pacientes se beneficiarían de la mejora rápida de los síntomas con independencia de la causa real de la bronquitis, bien de origen bacteriano bien de origen viral. **of**