

202 (2,94%) y 127 (1,85%) mujeres desarrollaron hipertensión gestacional y preeclampsia respectivamente. En general, se observó un mayor riesgo de preeclampsia en las pacientes que usaron fármacos antidepresivos y / o ansiolíticos antes de la semana 16 de gestación en comparación con las pacientes no expuestas (odds ratio ajustada [ORa] 3,09 [IC 95%, 1,56 a 6,12]), especialmente si continuaron su medicación después de la semana 16 (ORa 3,41 [IC 95%, 1,66 a 7,02]). No se especifica en qué porcentaje de mujeres el tratamiento fue específicamente fluoxetina.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Hendson L, Shah V, Trkulja S. Selective serotonin reuptake inhibitors or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in pregnancy: Infant and childhood outcomes. *Paediatr Child Health*. 2021 Jul 28;26(5):321-322. [DOI [10.1093/pch/pxab021](https://doi.org/10.1093/pch/pxab021)] [Consulta: 29/09/2021]
2. Stewart D, Vigod S. Antenatal use of antidepressants and risk of teratogenicity and adverse pregnancy outcomes: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). This topic last updated: Oct 09, 2020. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accedido el 29 de septiembre de 2021)
3. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Roerecke M, Rehm J, Dennis CL, Koren G, Steiner M, Mousmanis P, Cheung A, Ross LE. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry*. 2013 Apr;74(4):e293-308. [DOI [10.4088/JCP.12r07966](https://doi.org/10.4088/JCP.12r07966)] [Consulta: 29/09/2021]
4. De Vries C, Gadzhanova S, Sykes MJ, Ward M, Roughhead E. A Systematic Review and Meta-Analysis Considering the Risk for Congenital Heart Defects of Antidepressant Classes and Individual Antidepressants. *Drug Saf*. 2021 Mar;44(3):291-312. [DOI [10.1007/s40264-020-01027-x](https://doi.org/10.1007/s40264-020-01027-x)] [Consulta: 29/09/2021]
5. Ficha técnica de fluoxetina cinfa 20 mg cápsulas duras EFG. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Fecha de la revisión del texto: Mayo 2021. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63499/FT_63499.html] [Consulta: 29/09/2021]
6. Fluoxetine. IBM Micromedex ®. Last Modified: September 08, 2021. (Consultado el 29 septiembre 2021 en <https://www.micromedexsolutions.com/>)
7. Bernard N, Forest JC, Tarabulsy GM, Bujold E, Bouvier D, Giguère Y. Use of antidepressants and anxiolytics in early pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Apr 30;19(1):146. [DOI [10.1186/s12884-019-2285-8](https://doi.org/10.1186/s12884-019-2285-8)] [Consulta: 29/09/2021]

FARMO PLANTA

Equinácea



Autores: Tomás I. Gomez^{1,2}, María L. Mugas¹, Juliana Marioni¹, Brenda S. Konigheim², Susana C. Nuñez-Montoya¹. Afiliación: ¹Farmacognosia, Dpto. Cs. Farmacéuticas, Fac. Cs. Químicas, Universidad Nacional Córdoba (UNC) e Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV), CONICET. ²Laboratorio de Bioactividad de Productos Naturales, Instituto de Virología "Dr. J.M. Vanella", Fac. Cs. Médicas, UNC.

Nombre científico: *Echinacea purpurea* (L.) Moench (Fig. 1)

Familia: Asteraceae

Nombres vulgares:

•Español: “equinácea”
•Inglés: “black sampson”, “coneflower”, “snakeroot”

Droga vegetal: partes aéreas floridas o raíces

Origen: Norteamérica (Estados Unidos)

Introducción

Las especies de *Echinacea* son desde hace cientos de años hasta la actualidad muy apreciadas como plantas medicinales. Las ventas de “equinácea” durante la última década han sido regularmente de millones de dólares por año tanto en América como en Europa, superando los ciento veinte mil millones de dólares (\$120.000.000) en EE. UU. en el 2019. En el primer semestre de 2020, simultáneo al transcurso de la pandemia por COVID-19, la demanda de “equinácea” en EE. UU. aumentó entre un 70,2 y 90,9%, especialmente por los diversos beneficios para el sistema inmunitario que tradicionalmente se le atribuyen (Smith *et al.*, 2020). Las tres especies principalmente utilizadas con fines medicinales son: *Echinacea angustifolia* DC., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. y *Echinacea purpurea* (L.) Moench (OMS, 1999; Parsons *et al.*, 2018). Dado que la investigación fitomédica del género *Echinacea*, como la producción destinada a la elaboración de preparados galénicos es principalmente en base a *E. purpurea*, en este trabajo haremos énfasis sobre esta especie; no obstante, de ser necesario se hará referencia a las demás especies para enriquecer las posibles propiedades bioactivas del género.

Descripción botánica: *E. purpurea*

Plantas perennes (Fig. 2), de 50-120 cm de altura. Tallos erectos, robustos, ramificados, pilosos. Pelos adpresos, ascendentes o extendidos, uniseriados. Raíces fibrosas.

Hojas alternas; basales con pecíolos de hasta 25 cm de largo, progresivamente más cortos en hojas distales; láminas 3 o 5-nervias, ovadas a ovado-lanceoladas, de 5-30 x 1-12 cm, bases redondeadas a atenuadas, márgenes aserrados a denta-

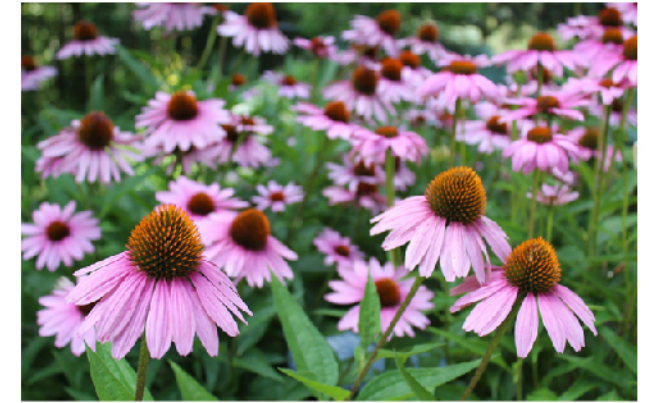


Figura 1: *Echinacea purpurea* (L.) Moench

dos, rara vez enteros; caras generalmente pilosas (pelos uniseriados, con 1-4 anillos de células que rodean las bases), a veces glabros o glabros.

Capítulos radiados sobre pedúnculos de 8-25 cm de largo. Filarios persistentes, lineales a lanceolados, subiguales a desiguales, de 8-17 x 1-8 mm, en su mayoría herbáceos, ápices generalmente atenuados, caras abaxiales generalmente pilosas, a veces glabras. Receptáculos cónicos o convexos; páleas de color naranja a púrpura rojizo distalmente, de 9-15 mm de largo, superando las corolas del disco, cuerpos aquillados, ápices constreñidos abruptamente a puntas en forma de aristas. Flores marginales con lígulas de color púrpura oscuro a rosa pálido, lineales a elípticas u obovadas, recurvadas a caídas, de 30-80 x 7-19 mm, caras abaxiales glabras o levemente pilosas. Flores del disco con corolas de color verdoso a rosa o púrpura, de 4,5-5,7 mm.

Cipselas blanquecinas, de 3 o 4 ángulos, caras lisas a finamente tuberculadas, glabras o escasamente vellosas; papus persistente, coroniforme (con 0-4 dientes de 1,2 mm de largo) (OMS, 1999; Urbatsch, Neubig and Cox, 2006). Individuos salvajes diploides ($2n = 2x = 22$) (Jiang *et al.*, 2016).



Figura 2: Ilustración botánica de *E. purpurea* (Fuente: Kindscher, 2016)

Distribución y hábitat

El género *Echinacea* Moench (Asteraceae: Heliantheae) actualmente comprende un total de 10 especies aceptadas (The Plant List; Urbatsch, Neubig and Cox, 2006). Las tres especies más utilizadas con fines medicinales son: *E. angustifolia* DC., *E. pallida* (Nutt.) Nutt. y *E. purpurea* (L.) Moench (Barrett, 2003; Barnes *et al.*, 2005). Corresponde a un género originario de Norteamérica, el cual presenta una amplia distribución en EE. UU. Las poblaciones se extienden desde las Montañas Rocosas hasta la costa atlántica, y desde Texas y Florida hasta el sur Dakota del Norte y Manitoba. Preferentemente crecen en hábitats soleados, rocosos y con cierto grado de perturbación. Las poblaciones más densas se encuentran a lo largo de praderas de pastos cortos y mixtos, donde coexisten principalmente con especies de graminoides, y en menor medida con otras eudicotiledoneas hemicriptófitas.

En la actualidad *Echinacea* spp. son cultivadas en todo el mundo, principalmente en los EE. UU., Canadá y Europa, (Alemania primordialmente) (Barrett, 2003), siendo *E. purpurea* la especie más cultivada, en gran parte, por presentar mayores rendimientos y ser más fácil de cultivar desde la perspectiva agronómica que el resto de las “equináceas” de uso medicinal (Flannery, 1999; American Herbal Products Association, 2012; Parsons *et al.*, 2018). Respecto a Argentina, no hay una fuente certera de donde provienen las equináceas que son comercializadas. Solo se encuentran cultivos aislados con fines ornamentales o en algunas zonas, formando parte de pequeños jardines medicinales.

Historia: Etnobotánica y Etnomedicina

El uso de las “equináceas” por los nativos norteamericanos es una práctica con cientos de años de antigüedad y que sigue vigente al día de la fecha, ya que diversos grupos originarios siguen recolectando y beneficiándose de ellas.

Las primeras menciones de *Echinacea* datan del 1762 en Flora Virginica y del 1787 en Materia Médica Americana (Flannery, 1999). La mayor parte del registro etnobotánico y etnomedicinal es respecto a *E. angustifolia*, probablemente debido que esta especie presenta una distribución más amplia respecto a *E. pallida* y *E. purpurea*, siendo esta última poco común

de encontrar en la naturaleza. Hasta la actualidad se han registrado al menos 19 tribus originarias que utilizaban (y algunas siguen utilizando) estas plantas para diversos fines, tanto espirituales como en la medicina tradicional (Kindscher, 2016). Entre las prácticas místicas y espirituales, se empleaban para ceremonias de “curación del alma”, ya que se consideraba que de estas plantas provenían las fuerzas espirituales que eran los agentes curativos. A su vez, se mencionan prácticas sobrenaturales, atribuyéndole la capacidad al jugo de estas plantas para convertir a las personas, insensibles al calor y al fuego (Gilmore, 1919; Flannery, 1999).

La aplicación medicinal surgió en América del Norte, posteriormente fue difundida y propagada a Europa luego de la llegada de los colonos europeos a finales del siglo XV (Foster, 1991). Los europeos transportaron el germoplasma de *E. purpurea* (por presunto error, ya que la especie de principal interés en ese tiempo era *E. angustifolia*), a partir de la cual se inició una extensiva línea de cultivo agrícola en Alemania (Foster, 1991; Kindscher, 2016).

Popularmente *E. angustifolia* es conocida por haber sido utilizada para el tratamiento de mordedura de serpientes (“snake root”), dolor de muelas y garganta, enfermedades virales, infecciones parasitarias, heridas superficiales, quemaduras, como antiinflamatorio y anestésico local, entre otros. También es usada para infecciones y heridas en caballos (Kindscher, 2016). El órgano más utilizado es la raíz, aunque también se empleaban las partes aéreas. Algunas tribus consideraban que las raíces secas eran más potentes que las frescas (Jordan, 2008). La forma de administración varía considerablemente. Para la mordedura de serpientes, la raíz de *E. angustifolia* era generalmente aplicada seca (triturada o pulverizada) directamente sobre la mordedura (Gilmore, 1911). Los resfríos, el dolor de garganta y dental eran tratados masticando trozos de raíces (Vestal and Schultes, 1939; Jordan, 2008). Las infusiones se usaban para tratar paperas, sarampión, reumatismo y artritis (Hart, 1981). A veces también se empleaban en mezclas con otras plantas medicinales, por ejemplo, decocciones de raíces de *E. angustifolia* con *Mentzelia laevicaulis* (Douglas) Torr. & A. Gray (Loasaceae) para tratar la viruela (Hart, 1981).

E. pallida, por su lado, tiene menor reconocimiento etnomedicinal, y se cree que esta podría haber sido confundida con *E. angustifolia* en algunos registros (Kindscher, 2016). La raíz de esta especie era utilizada para tratar el dolor dental, similar a *E. angustifolia* (Jackson, 2006).

El uso medicinal de tinturas de *E. purpurea* data de mediados del siglo XIX, las cuales eran utilizadas para tratar tos fuerte, dispepsia y enfermedades de transmisión sexual (Kinietz and Tantaquidgeon, 1943; Campbell, 1951).

En el presente, principalmente se consumen las partes aéreas frescas o secas y las raíces secas de *Echinacea* spp., en preparados como tinturas madres, infusiones, comprimidos, espráis. Los suplementos dietarios a base de material vegetal o de extractos de *Echinacea*, desde hace varios años, son uno de los suplementos con mayor número de ventas en EE. UU., Alemania e Inglaterra; y con una amplia comercialización en todo el hemisferio occidental (Barnes *et al.*, 2005; Hudson and Vimalanathan, 2011; Parsons *et al.*, 2018).

Fitoquímica

Los principales metabolitos secundarios presentes en el género *Echinacea* son: alquilamidas, polialquenos, polialquinos, derivados del ácido cafeico, polisacáridos, glicoproteínas, alcaloides, flavonoides, entre otros, y posee un considerable contenido de aceite esencial (Fig. 3). Estos metabolitos varían considerablemente en presencia y abundancia, dependiendo de la especie y el órgano vegetal analizado (Fig. 4) (OMS, 1999; Parsons *et al.*, 2018).

Las alquilamidas (amidas alifáticas o aromáticas unidas a un ácido graso insaturado) son consideradas los metabolitos secundarios más característicos de *Echinacea*, siendo responsables del sabor amargo y de la sensación de hormigueo en la lengua percibida al masticar la raíz fresca o seca (Kraemer and Sollenberger, 1911; Barnes *et al.*, 2005). Estos compuestos se encuentran principalmente en raíces e inflorescencias de *E. purpurea* y *E. angustifolia*, y son particularmente abundantes en las raíces de *E. purpurea*. En cambio, en *E. pallida*, estos metabolitos se encuentran en trazas (Parsons *et al.*, 2018).

Existen principalmente tres derivados

estructurales del ácido cafeico aislados de *Echinacea*: cafeoil glucósido (equinacósido), ácidos cafeoilquínicos (ácido clorogénico, cinarina) ácidos cafeoil tartárico (ácido cicórico, ácido tartárico) (Parsons *et al.*, 2018; Senica *et al.*, 2019).

Los polisacáridos y glicoproteínas aislados de *Echinacea* son primordialmente heteropolisacáridos de peso molecular variable, constituidos por monómeros de arabinosa, ramnosa, xilosa, galactosa; unidos a diferentes tipos de proteínas. Entre los polisacáridos más representativos del género se encuentran arabinogalactanos y heteroxilanos (Barnes *et al.*, 2005; Coelho *et al.*, 2020).

En el caso de los alcaloides, éstos se presentan en trazas, siendo los más comunes los alcaloides pirrolizidínicos, como la tusilagina y la isotusilagina, considerados no tóxicos a las concentraciones a las que se encuentran en este género (OMS, 1999; Barnes *et al.*, 2005).

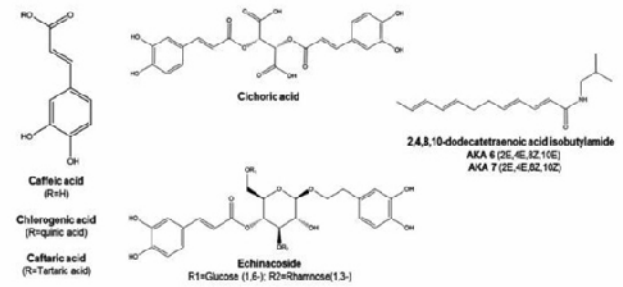


Figura 3: Estructura química de los principales metabolitos secundarios de *Echinacea* (Parsons *et al.*, 2018)

FLOWERHEADS			
Purpurea	Angustifolia	Pallida	
CADs	CADs	CADs	
Alkylamides	Alkylamides	Alkylamides	
	Echinacoside	Echinacoside	
STEMS			
Purpurea	Angustifolia	Pallida	
Alkylamides	Alkylamides	?	
Cichoric acid	Cichoric acid		
LEAVES			
Purpurea	Angustifolia	Pallida	
Cichoric acid	Cichoric acid	Cichoric acid	
Caffaric acid	Caffaric acid	Alkylamides	
Cynarin	Cynarin		
ROOTS			
Purpurea	Angustifolia	Pallida	
Alkylamides	Echinacoside	Echinacoside	
Cynarin	Cynarin	Alkylamides	

Figura 4: Localización de metabolitos secundarios en *E. purpurea*, *E. angustifolia* y *E. pallida*. Los compuestos en negrita están presentes en altas concentraciones; las cursivas indican compuestos encontrados en trazas. “CADs” significa ácidos clorogénicos,

“?” significa no evaluado (Adaptado de Parsons *et al.*, 2018).

Actividad farmacológica

Las diez especies de *Echinacea* han sido un asunto de interés científico relevante y han dado lugar a más de 1600 publicaciones, más de 1300 patentes aprobadas y al menos 84 ensayos clínicos registrados. Entre los registros, la mayor parte están referidos a *E. purpurea* (Kindscher, 2016).

Se han estudiado diversas actividades biológicas para las especies de *Echinacea*, incluyendo actividad antiinflamatoria, inmunomoduladora, antioxidante, hipoglucemiante, antiproliferativa, antibacteriana, antifúngica, antiviral, entre otras (Steinmüller *et al.*, 1993; Sharma, Schoop and Hudson, 2009; Aarland *et al.*, 2017; Hacıoglu *et al.*, 2017; Sharifi-Rad *et al.*, 2018; Hou *et al.*, 2020).

Los preparados a base de “equinácea” se encuentran ampliamente comercializados en el mundo como suplementos dietarios y productos naturales para la salud (NHPs, según su sigla en inglés “Natural Health Products”) en Canadá y como fitomedicamentos en Europa (Gobierno de Canadá; Parsons *et al.*, 2018).

La Comisión alemana E y la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre la base de datos clínicos, avalan la administración vía oral de jugos obtenidos por prensado de partes aéreas de *E. purpurea*, como tratamiento o complemento a la terapia convencional en infecciones del tracto respiratorio y urinario. A su vez, tinturas de raíces de *E. pallida* son utilizadas como terapia de apoyo en infecciones respiratorias similares a la influenza (Blumenthal *et al.*, 1999; OMS, 1999). De manera tópica, preparaciones semisólidas que incluyen jugos obtenidos de partes aéreas de *E. purpurea* se utilizan como cicatrizante de heridas y como complemento o tratamiento de ulceraciones crónicas externas y otros cuadros inflamatorios de la piel. La duración de la administración oral o tópica no debe ser mayor a las 8 semanas como medida de precaución frente a la cantidad de metabolitos activos (Blumenthal *et al.*, 1999; OMS, 1999).

Con el inicio de la pandemia por COVID-19, estos preparados cobraron un gran auge en todo el mundo. Esto se debe a su actual y establecida popularidad como

fortalecedores del sistema inmune, cumpliendo un rol importante en el tratamiento y prevención de infecciones del tracto respiratorio superior; por lo que, estos son sugeridos como una potencial alternativa preventiva y terapéutica para el manejo de la infección por COVID-19. A continuación, se desarrollan los avances científicos en cuanto a las bioactividades de *Echinacea* y sus principales metabolitos que atañan al potencial uso de esta droga vegetal en COVID-19.

Actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria.

Extractos y metabolitos secundarios aislados de *Echinacea* spp. son capaces de modular mecanismos que subyacen la inmunidad innata. Fracciones polares y polisacáridos aislados (heteroxilano y arabinogalactano) de *E. purpurea* han demostrado estimular la activación, fagocitosis y la actividad bactericida intracelular de macrófagos, como a su vez, un aumento en la síntesis de interleuquinas (ILs), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), óxido nítrico (NO) e interferones (IFN), que actúan como mediadores durante la respuesta inmune y el desarrollo del proceso inflamatorio local, modificando la permeabilidad vascular, adhesión y migración leucocitaria (Luettig *et al.*, 1989; OMS, 1999; Fu *et al.*, 2017).

La activación leucocitaria por parte de *E. purpurea* también se registró en células dendríticas (células presentadoras de antígenos) y células “natural killers” (NK) (See *et al.*, 1997; Li *et al.*, 2017). La promoción de la maduración fenotípica y funcional de los leucocitos por parte de los extractos ricos en polisacáridos está íntimamente asociada a la capacidad que tienen estas macromoléculas de modular las vías de señalización celular de las quinasas C-Jun N-terminal (JNK) y del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB) (Fu *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2017).

Otra bioactividad informada para el extracto acuoso de *E. purpurea* es la acción antihialuronidasa y anticolagenasa, actuando sobre enzimas claves en el remodelado tisular (Chaiyana *et al.*, 2021).

Por otro lado, ciertos autores observaron una disminución de algunas ILs proinflamatorias, tales como IL-6 e IL-8, en líneas celulares infectadas experimentalmente con diferentes modelos virales,

luego de ser tratadas con un extracto etanólico de *E. purpurea* rico en compuestos fenólicos (Sharma *et al.*, 2009).

En contraste, las alquilamidas presentes en fracciones de baja polaridad en *Echinacea* spp. demostraron inhibir la síntesis de TNF- α , ciclooxigenasa 2 (COX-2) y 5-lipooxigenasa (5-LOX). Estas dos últimas enzimas son esenciales en la síntesis de mediadores proinflamatorios derivados del ácido araquidónico, y actualmente son un blanco terapéutico en la búsqueda de fármacos antiinflamatorios. A su vez, las alquilamidas favorecieron la síntesis de IL-10, citoquinas (CKs) con características antiinflamatorias (Müller-Jakic *et al.*, 1994; Hinz, Woelkart and Bauer, 2007; Chicca *et al.*, 2009). Además, estos tipos de compuestos demostraron aumentar la expresión del receptor cannabinoide tipo 2 (CB2), el cual participa en las respuestas inflamatorias, inmunológicas y en diferentes estadios fisiopatológicos, teniendo un papel importante en el dolor agudo y crónico, como así también en cáncer (Raduner *et al.*, 2006; Chicca *et al.*, 2009).

En experimentos con animales y humanos, diferentes preparados de *Echinacea* spp. administrados por vía oral o parenteral produjeron diversos efectos biológicos, entre estos, aumento del número de glóbulos blancos y algunos anticuerpos, activación de la capacidad fagocítica de los granulocitos humanos, elevación de la temperatura corporal, aumento o disminución de mediadores inflamatorios (OMS 1999; Barnes *et al.*, 2005; Manayi, Vazirian and Saeidnia, 2015). Un ensayo *in vivo* utilizando ratones BALB/c, tratados con 3 preparados comerciales a base de partes aéreas de *E. purpurea*, produjeron una respuesta completamente diferente sobre la producción de anticuerpos en estos animales, evidenciándose tanto una estimulación, como una inhibición e incluso sin efecto en la producción de anticuerpos, según el preparado utilizado; así se evidenció la significativa diferencia que se puede obtener dependiendo de la muestra de “equinácea” analizada (Bałan *et al.*, 2016).

La actividad farmacológica de extractos de *Echinacea* spp. se ha atribuido a cuatro tipos de compuestos químicos, además del aceite esencial: las alquilamidas, derivados del ácido cafeico, polisacáridos y glicoproteínas. No obstante, La actividad inmunomoduladora general de los extractos alcohólicos y acuosos de

“equinácea” parece depender de los efectos combinados de varios constituyentes (OMS, 1999).

Si bien, “equinácea” es renombrada como inmunoestimulante, los antecedentes respecto a su actividad inmunomoduladora son sumamente diversos, observándose actividad inmunoestimulante como inmunosupresora. Tanto en ensayos preclínicos como clínicos, la bioactividad varía drásticamente según la muestra ensayada, lo que convierte el análisis sumamente complejo, dependiendo de la especie y órgano utilizado, la composición química del preparado o el metabolito aislado empleado.

Actividad antiviral

Diferentes especies de *Echinacea* han demostrado ser activas sobre diversos virus: virus Influenza A (IAV), virus respiratorio sincitial (RSV), Virus Herpes Simple tipo 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), virus de la estomatitis vesicular (VSV) e incluso varios coronavirus (CoV) (Taylor *et al.*, 2005; Sharma *et al.*, 2009; Schneider *et al.*, 2010; Signer *et al.*, 2020). En contraste, *Echinacea* spp. han evidenciado ser poco activas o inactivas sobre virus no envueltos, como rinovirus, adenovirus, poliovirus y calicivirus felino, indicando que el mecanismo de acción podría tener como blanco componentes de la envoltura viral (Taylor *et al.*, 2005; Sharma *et al.*, 2009).

Ciertos compuestos puros (ácido cicórico, equinacósido, entre otros) han demostrado tener actividad antiviral aisladamente (Cheminat *et al.*, 1988; Binns *et al.*, 2002; Barnes *et al.*, 2005). Sin embargo, varios autores señalan una mayor actividad antiviral o virucida de extractos respecto a los metabolitos aislados de los mismos, demostrando la presencia de varios metabolitos responsables de la bioactividad, o un efecto sinérgico en los extractos de *Echinacea* spp. (Barnes *et al.*, 2005; Taylor *et al.*, 2005; Hudson and Vimalanathan, 2011).

Signer y colaboradores (2020) examinaron la acción virucida sobre SARS-CoV-2 de un preparado comercial a base de *E. purpurea*, que consiste en una mezcla de 2 extractos hidroalcohólicos (65 % etanol), extracto de partes aéreas sumado al de raíces, en una proporción 95:5. El preparado mostró actividad virucida con una disminución total del título residual infectivo a una concentración de

50 µg/mL. En este estudio, los autores postularon que el preparado podría ser un tratamiento profiláctico contra SARS-CoV-2 (Signer *et al.*, 2020).

Seguridad y toxicidad

Las pruebas de mutagenicidad y carcinogenicidad para *Echinacea* spp. resultaron negativas (OMS, 1999). No se encontró asociación con un mayor riesgo de aborto espontáneo o malformaciones mayores o menores con el uso gestacional de *Echinacea* (Perri *et al.*, 2006; Ardjomand-Woelkart and Bauer, 2016). Sin embargo, debido a los escasos estudios en embarazo y lactancia, no se recomienda el consumo de esta planta durante estos estadios (Blumenthal *et al.*, 1999; OMS, 1999).

Las contraindicaciones para el consumo de *Echinacea* son alergia a las plantas de la familia Asteraceae y pacientes inmunocomprometidos (HIV, tuberculosis, colagenosis, esclerosis múltiple, artritis reumática, pénfigo vulgar, entre otras) (Blumenthal *et al.*, 1999; OMS, 1999; Ardjomand-Woelkart and Bauer, 2016).

Se debe disponer de precaución ante la incorporación de *Echinacea* en personas tratadas farmacológicamente con inmunosupresores (corticosteroides, prednisona, azatioprina, ciclosporina, entre otros) debido al potencial inmunomodulador de estas plantas. Asimismo, prestar especial cautela antes de combinar preparados a base de estas plantas con medicamentos que son sustrato del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) y del P450 3A4 (CYP3A4) (Freeman and Spelman, 2008).

En virtud del gran número de ensayos preclínicos y clínicos respecto a la actividad terapéutica y toxicidad de *Echinacea* spp. (Barrett, 2003; Perri *et al.*, 2006; Hudson and Vimalanathan, 2011; Ardjomand-Woelkart and Bauer, 2016), y en complemento con el amplio empleo de estas plantas en medicina tradicional, *E. purpurea*, *E. pallida* y *E. angustifolia* son reconocidas por diferentes organizaciones y sistemas de salud alrededor de todo el mundo por su uso como terapia alternativa o complemento a la terapia convencional de diferentes enfermedades ya mencionadas como infecciones del tracto respiratorio y urinario y por su acción cicatrizante (Blumenthal *et al.*, 1999; OMS, 1999). Los efectos adversos registrados fueron leves a moderados, y la relación entre el tratamiento con *Echin-*

acea spp. y la aparición de los efectos adversos no pudo ser demostrada. El período máximo de farmacovigilancia registrado en ensayos clínicos es de 6 meses (Ardjomand-Woelkart and Bauer, 2016).

Equinácea y COVID-19

Como ya se mencionó anteriormente, hasta el momento, se ha demostrado el efecto virucida “*in vitro*” de un preparado comercial a base de *E. purpurea* sobre SARS-CoV-2 (Signer *et al.*, 2020). Por lo tanto, en función a sus antecedentes experimentales, el uso de esta planta medicinal en COVID-19 se postula en base a su efecto inmunomodulador, antiinflamatorio y antiviral que podría actuar sobre la fisiopatogenia de esta infección. La infección por SARS-CoV-2 tiene la capacidad de desatar una respuesta inmunológica de carácter aberrante y con aspectos particulares. Estudios con modelos animales de infección por SARS-CoV-2 y perfiles transcriptómicos de células de pacientes con COVID-19, caracterizaron esta respuesta con una baja concentración de interferones tipo I y III, y un aumento en la expresión de IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), que se tradujo en una reducción de la respuesta antiviral innata acoplada a una fuerte reacción inflamatoria (Blanco-Melo *et al.*, 2020). Esta hiperactivación leucocitaria y aumento de la expresión de CKs se la designa como síndrome de liberación de CKs (CRS, “cytokine release syndrome”). El CRS está implicado en el deterioro de tejidos y órganos, y conduce a la enfermedad hacia fenotipos clínicos graves, predisponiendo el aumento de la inflamación, edema, disnea y daño a nivel de tejidos y órganos (Blanco-Melo *et al.*, 2020; Cervera *et al.*, 2020; Soy *et al.*, 2020).

Actualmente se conoce que esta respuesta inflamatoria sistémica es desencadenada por diversas enfermedades infecciosas y autoinmunes, aunque también puede ser gatillada por algunos fármacos oncológicos o inmunoterapias, los cuales actúan sobre blancos inmunológicos que pueden terminar desencadenando una hipercitoquinemia debido a la masiva activación de células inmunes y al daño celular (Shimabukuro-Vornhagen *et al.*, 2018).

Como se ha mencionado previamente, *Echinacea* spp. demostró poseer diversas propiedades inmunomoduladoras relevan-

tes, tales como activación de células inmunitarias y el aumento o disminución de mediadores inflamatorios. Debido al compromiso inmunitario que subyace a esta enfermedad, la inclusión de estas plantas bioactivas como tratamiento o coadyuvante, previamente tendría que ser evaluada en pacientes con COVID-19 para valorar su eficacia y seguridad, ya que hasta la fecha no existen ensayos clínicos que analicen estas plantas como agentes preventivos o terapéuticos en pacientes con COVID-19.

Conclusiones

“Equinácea” representa una valiosa droga vegetal en la medicina tradicional o complementaria para un gran número de poblaciones a nivel mundial. Existe un gran auge de usuarios que eligen el uso de productos naturales para el tratamiento y la prevención de enfermedades, siendo “equinácea” sumamente accesible para muchos consumidores en todo el mundo.

La heterogeneidad fitoquímica de las muestras de estas plantas, empleadas en los ensayos, contribuye a la incongruencia de los resultados obtenidos y dificultan la interpretación de los mismos. Adicionalmente, debido a la potente actividad inmunomoduladora que la caracteriza, la misma está contraindicada en pacientes inmunocomprometidos, por lo que son necesarios estudios que avalen la seguridad en pacientes con COVID-19, quienes presentan un compromiso inmunoinflamatorio sistémico significativo.

No obstante, en vista de sus extensos antecedentes de uso tales como tratamiento de infecciones respiratorias, actividad antiviral sobre virus envueltos, antiinflamatorio y su potencial efecto inmunomodulador, **Equinácea** sigue representando una posible alternativa al tratamiento de COVID-19, la cual debe ser evaluada en ensayos clínicos que garanticen la eficacia y seguridad.

Referencias bibliográficas

Aarland, R.C. *et al.* (2017) ‘Studies on phytochemical, antioxidant, anti-inflammatory, hypoglycaemic and antiproliferative activities of *Echinacea purpurea* and *Echinacea angustifolia* extracts’, *Pharmaceutical Biology*, 55(1), pp. 649–656. doi:10.1080/13880209.2016.1265989.

American Herbal Products Association

(2012) ‘Tonnage surveys of select North American wild-harvested plants, 2006–2010’, *Silver Spring*. Sitio web: <https://www.ahpa.org/AHPAResources/GACP-GMPAssessmentTools/TabId/405/ArtMid/1249/ArticleID/256/2006%e2%80%93Tonnage-Survey-of-Select-North-American-Wild-Harvested-Plant.aspx>. Acceso: 2 de noviembre 2021.

Ardjomand-Woelkart, K. and Bauer, R. (2016) ‘Review and Assessment of Medicinal Safety Data of Orally Used *Echinacea* Preparations’, *Planta Medica*, 82(1–2), pp. 17–31. doi:10.1055/s-0035-1558096.

Bañan, B.J. *et al.* (2016) ‘The modulatory influence of some *Echinacea*-based remedies on antibody production and cellular immunity in mice’, *Central-European Journal of Immunology*, 41(1), pp. 12–18. doi:10.5114/ceji.2016.58813.

Barnes, J. *et al.* (2005) ‘*Echinacea* species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties’, *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57(8), pp. 929–954. doi:10.1211/0022357056127.

Barrett, B. (2003) ‘Medicinal properties of *Echinacea*: a critical review’, *Phyto-medicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 10(1), pp. 66–86. doi:10.1078/094471103321648692.

Binns, S.E. *et al.* (2002) ‘Antiviral activity of characterized extracts from *echinacea* spp. (Heliantheae: Asteraceae) against herpes simplex virus (HSV-I)’, *Planta Medica*, 68(9), pp. 780–783. doi:10.1055/s-2002-34397.

Blanco-Melo, D. *et al.* (2020) ‘Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19’, *Cell*, 181(5), pp. 1036–1045.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.04.026.

Blumenthal, M. *et al.* (1999) ‘The complete German Commission E monographs’. Austin, Texas: Boston: *American Botanical Council*.

Campbell, T.N. (1951) ‘Medicinal plants used by Choctaw, Chickasaw, and Creek Indians in the early nineteenth century’, *Journal of the Washington Academy of Sciences*, 41, pp. 285–290.

Cervera, R. *et al.* (2020) 'Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19'. Editorial Médica Panamericana

Chaiyana, W. *et al.* (2021) 'Herbal Extracts as Potential Antioxidant, Anti-Aging, Anti-Inflammatory, and Whitening Cosmeceutical Ingredients', *Chemistry & Biodiversity*, 18(7), p. e2100245. doi:10.1002/cbdv.202100245.

Cheminat, A. *et al.* (1988) 'Caffeoyl conjugates from Echinacea species: Structures and biological activity', *Phytochemistry*, 27(9), pp. 2787–2794. doi:10.1016/0031-9422(88)80664-2.

Chicca, A. *et al.* (2009) 'Synergistic immunopharmacological effects of N-alkylamides in Echinacea purpurea herbal extracts', *International Immunopharmacology*, 9(7–8), pp. 850–858. doi:10.1016/j.intimp.2009.03.006.

Coelho, J. *et al.* (2020) 'Echinacea purpurea (L.) Moench: Chemical Characterization and Bioactivity of Its Extracts and Fractions', *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 13(6). doi:10.3390/ph13060125. Flannery, M.A. (1999) 'From rudbeckia to echinacea: the emergence of the purple cone flower in modern therapeutics', *Pharmacy in History*, 41(2), pp. 52–59.

Foster, S. (1991) 'Echinacea, nature's immune enhancer', Rochester, VT: *Healing Arts Press*.

Freeman, C. and Spelman, K. (2008). 'A critical evaluation of drug interactions with *Echinacea* spp.', *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(7), pp.789–798. doi:10.1002/mnfr.200700113.

Fu, A. *et al.* (2017) 'Echinacea purpurea Extract Polarizes M1 Macrophages in Murine Bone Marrow-Derived Macrophages Through the Activation of JNK', *Journal of Cellular Biochemistry*, 118(9), pp. 2664–2671. doi:10.1002/jcb.25875.

Gilmore, M.R. (1919) 'Uses of plants by the Indians of the Missouri River region' Thirty-third annual report of the *Bureau of American Ethnology*, 1911–1912, 43–154, *Bureau of American Ethnology*. Sitio web: <http://repository.si.edu/xmlui/handle/10088/91746>. Acceso: 4 de noviembre 2021.

Gobierno de Canadá. 'Natural health products' Sitio web: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription.html>

ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription.html . Acceso: 4 de noviembre 2021.

Hacioglu, M. *et al.* (2017) 'Antimicrobial activities of widely consumed herbal teas, alone or in combination with antibiotics: an in vitro study', *PeerJ*, 5, p. e3467. doi:10.7717/peerj.3467.

Hart, J.A. (1981) 'The ethnobotany of the Northern Cheyenne Indians of Montana', *Journal of Ethnopharmacology*, 4(1), pp. 1–55. doi:10.1016/0378-8741(81)90019-2.

Hinz, B., Woelkart, K. and Bauer, R. (2007) 'Alkamides from Echinacea inhibit cyclooxygenase-2 activity in human neuroglioma cells', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 360(2), pp. 441–446. doi:10.1016/j.bbrc.2007.06.073.

Hou, R. *et al.* (2020) 'Polysaccharide from Echinacea purpurea reduce the oxidant stress in vitro and in vivo', *International Journal of Biological Macromolecules*, 149, pp. 41–50. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.01.129.

Hudson, J. and Vimalanathan, S. (2011) 'Echinacea—A Source of Potent Antivirals for Respiratory Virus Infections', *Pharmaceuticals*, 4(7), pp. 1019–1031. doi:10.3390/ph4071019.

Jordan, J.A. (2008) 'Plains apache ethnobotany', Norman, OK: *University of Oklahoma Press*.

Jiang, W. *et al.* (2016) 'A C-banded karyotype of mitotic chromosomes in diploid purple coneflower (*Echinacea purpurea* L.)', *Hereditas*, 153, p. 14. doi:10.1186/s41065-016-0016-y.

Kindscher K. (2016) 'Echinacea Herbal Medicine with a Wild History', Switzerland AG: *Springer*.

Kinietz, V., and Tantaquidgeon, G. (1943). 'Study of Delaware Indian Medicine Practice and Folk Beliefs' *The Journal of American Folklore*, 56(221), pp. 231. doi:10.2307/535611.

Kraemer, H. and Sollenberger, M. (1911), 'The pharmacognosy of Echinacea'. *The American Journal of Pharmacy* 83, pp. 315–324.

Li, Y. *et al.* (2017) 'Echinacea pupurea

extracts promote murine dendritic cell maturation by activation of JNK, p38 MAPK and NF-κB pathways', *Developmental and Comparative Immunology*, 73, pp. 21–26. doi:10.1016/j.dci.2017.03.002.

Luetig, B. *et al.* (1989) 'Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of Echinacea purpurea', *Journal of the National Cancer Institute*, 81(9), pp. 669–675. doi:10.1093/jnci/81.9.669.

Manayi, A., Vazirian, M. and Saeidnia, S. (2015) 'Echinacea purpurea: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods', *Pharmacognosy Reviews*, 9(17), pp. 63–72. doi:10.4103/0973-7847.156353.

Müller-Jakic, B. *et al.* (1994) 'In vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase by alkamides from Echinacea and Achillea species', *Planta Medica*, 60(1), pp. 37–40. doi:10.1055/s-2006-959404.

Organización Mundial de la Salud. (1999). 'WHO monographs on selected medicinal plants'. Vol. 1, pp. 125–144. Sitio web: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42052>. Acceso: 1 de noviembre 2021.

Parsons, J.L. *et al.* (2018) 'Echinacea biotechnology: advances, commercialization and future considerations', *Pharmaceutical Biology*, 56(1), pp. 485–494. doi:10.1080/13880209.2018.1501583.

Perri, D. *et al.* (2006) 'Safety and efficacy of echinacea (*Echinacea angustifolia*, *E. purpurea* and *E. pallida*) during pregnancy and lactation', *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology = Journal Canadien De Pharmacologie Clinique*, 13(3), pp. e262–267.

Raduner, S. *et al.* (2006) 'Alkylamides from Echinacea are a new class of cannabinomimetics. Cannabinoid type 2 receptor-dependent and -independent immunomodulatory effects', *The Journal of Biological Chemistry*, 281(20), pp. 14192–14206. doi:10.1074/jbc.M601074200.

Schneider, S. *et al.* (2010) 'Anti-herpetic properties of hydroalcoholic extracts and pressed juice from Echinacea pallida', *Planta Medica*, 76(3), pp. 265–272. doi:10.1055/s-0029-1186137.

See, D.M. *et al.* (1997) 'In vitro effects of

echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients', *Immunopharmacology*, 35(3), pp. 229–235. doi:10.1016/s0162-3109(96)00125-7.

Senica, M. *et al.* (2019) 'Which Plant Part of Purple Coneflower (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) Should be Used for Tea and Which for Tincture?', *Journal of Medicinal Food*, 22(1), pp. 102–108. doi:10.1089/jmf.2018.0026.

Sharifi-Rad, M. *et al.* (2018) 'Echinacea plants as antioxidant and antibacterial agents: From traditional medicine to biotechnological applications', *Phytotherapy research: PTR*, 32(9), pp. 1653–1663. doi:10.1002/ptr.6101.

Sharma, M. *et al.* (2009) 'Induction of multiple pro-inflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract', *Antiviral Research*, 83(2), pp. 165–170. doi:10.1016/j.antiviral.2009.04.009.

Sharma, M., Schoop, R. and Hudson, J.B. (2009) 'Echinacea as an antiinflammatory agent: the influence of physiologically relevant parameters', *Phytotherapy research: PTR*, 23(6), pp. 863–867. doi:10.1002/ptr.2714.

Shimabukuro-Vornhagen, A. *et al.* (2018) 'Cytokine release syndrome', *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 6(1), p. 56. doi:10.1186/s40425-018-0343-9.

Signer, J. *et al.* (2020) 'In vitro virucidal activity of Echinaforce®, an Echinacea purpurea preparation, against coronaviruses, including common cold coronavirus 229E and SARS-CoV-2', *Virology Journal*, 17(1), p. 136. doi:10.1186/s12985-020-01401-2.

Smith, T. *et al.* (2020) 'US Sales of Herbal Supplements Increase by 8.6% in 2019' *HerbalGram*, 127, pp. 54–69. Sitio web: <https://www.herbalgram.org/resources/herbalgram/issues/127/>. Acceso: 2 de noviembre 2021.

Soy, M. *et al.* (2020) 'Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment', *Clinical Rheumatology*, 39(7), pp. 2085–2094. doi:10.1007/s10067-020-05190-5.

Steinmüller, C. *et al.* (1993) 'Polysaccharides isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea* enhance the resistance of immunosuppressed mice against systemic infections with *Candida albicans* and *Listeria monocytogenes*', *International Journal of Immunopharmacology*, 15(5), pp. 605–614.
doi:10.1016/0192-0561(93)90078-d.

Taylor, I. *et al.* (2005) 'Echinacea purpurea. Aerial Parts Contain Multiple Antiviral Compounds', *Pharmaceutical Biology*, 43, pp. 740–745.
doi:10.1080/13880200500406354.

The Plant List '
' . Sitio web: <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Compositae/Echinacea/>.
Acceso: 1 de noviembre, 2021.

Urbatsch, L., Neubig K. and Cox, P. (2006) 'Echinacea', *Flora of North America North of Mexico*. Sitio web: http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=2&taxon_id=200028370.
Acceso: 1 de noviembre 2021.

Vestal, P.A. and Schultes R.E. (1939) 'The economic botany of the Kiowa Indians, Cambridge, MA: *Harvard Botanical Museum*.

FÁRMACO VIGILANCIA

