

Fitomedicamentos de uso en pediatría. *Pelargonium sidoides* en el tratamiento de las infecciones respiratorias

Use of phytomedicine in pediatrics. *Pelargonium sidoides* in the treatment of respiratory tract infections

Uso de fitomedicina em pediatria. *Pelargonium sidoides* para o tratamento de infecções respiratórias

Laura Rovella¹, Martín Notejane², Noelia Speranza³, Alejandra Vomero⁴

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como fitoterapia a la ciencia que estudia la utilización de productos de origen vegetal con una finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, atenuar o curar un estado patológico^(1,2).

Los fitomedicamentos se definen como medicamentos cuya sustancia activa (mezcla compleja de fitocomponentes o compuestos naturales) pueden tener un efecto aditivo o sinérgico en su efecto farmacológico principal. Se obtienen de vegetales de origen terrestre o acuático mediante procedimientos específicos y que tienen uso clínico justificado por estudios científicos. Un sinónimo de este término es medicamento natural nuevo de origen vegetal y puede estar constituido por mezclas complejas de una o varias plantas. Es importante destacar que su indicación médica siempre se realiza después de que una agencia regulatoria de medicamentos lo haya registrado⁽³⁾.

Como todo medicamento, los fitomedicamentos deben cumplir con tres aspectos fundamentales: calidad (identidad, pureza y riqueza del material empleado), seguridad (toxicidad, eventos adversos e interacciones farmacológicas) y eficacia para tratar determinada afección. La fitomedicina no debe ser considerada como una práctica inocua; debe ser ejercida por profesionales calificados y capacitados en la prescripción de medicamentos⁽⁴⁾.

Según la reglamentación uruguaya, un medica-

mento fitoterápico (MF) nuevo es aquel producto medicinal terminado cuyas sustancias activas están formadas por materias primas vegetales con actividad farmacológica, utilizado con fines terapéuticos, y puede contener o no excipientes. No se considera MF si en su formulación se incorporan principios activos químicamente definidos (aun cuando fuesen constituyentes aislados de plantas) ni asociaciones de estos con materias primas vegetales. La eficacia y seguridad de la materia prima vegetal que constituye el MF debe haber sido comprobada científicamente⁽⁵⁾.

Si bien la humanidad ha utilizado las plantas para uso medicinal durante toda su existencia, la incidencia de los productos de origen vegetal en el arsenal terapéutico ha variado a lo largo del tiempo. Históricamente, el uso de productos de origen vegetal ha pasado de tener un rol hegemónico en civilizaciones antiguas de Egipto, China, India y Grecia a un segundo plano en el mundo occidental con el desarrollo de la medicina. En las últimas décadas se observó un resurgimiento progresivo de la fitomedicina en el mundo, sobre todo en Alemania, Francia y Estados Unidos. Este retorno progresivo a lo natural se ha visto influenciado por diversos factores, como: descubrimiento de eventos adversos a fármacos de síntesis; mejor conocimiento químico, farmacológico y clínico de diversas drogas vegetales y sus derivados; desarrollo de nueva metodología de análisis de calidad; nuevas formas de preparación y administración de los productos vegetales, y la influencia de la industria farmacéutica. Otro factor que puede contribuir al mayor

1. Asistente Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Prof. Adj. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR. Comité de Farmacología y Terapéutica. SUP.

3. Prof. Agdo. Depto. Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UDELAR. Comité de Farmacología y Terapéutica. SUP.

4. Prof. Adj. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflicto de interés.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

doi: 10.31134/AP.92.S2.6

uso de la fitoterapia es el libre acceso, ya que se encuentra disponible para la venta generalmente sin necesidad de receta médica, lo que favorece la automedicación^(1,2).

Se estima que entre 28-40% de los niños y adolescentes de Estados Unidos han sido expuestos a productos de origen vegetal para tratar problemas de salud. No existen datos en Uruguay sobre el uso de fitoterápicos o plantas medicinales en niños⁽⁶⁾.

Dada la frecuencia de su uso es importante conocer sus efectos, tanto potencialmente beneficiosos como perjudiciales.

Es necesario tener presente que los fitomedicamentos son medicamentos, y como tales tienen un perfil de efectos farmacológicos terapéuticos, adversos y tóxicos. Aunque hasta hace poco la investigación formal para su comercialización y evidencia de uso era escasa, en los últimos años este panorama está cambiando. La Organización Mundial de la Salud ha explicitado la importancia de la investigación en este tema; al resaltar que es necesario «garantizar el fortalecimiento, eficacia/efectividad y la calidad de los fitomedicamentos, de las prácticas y de los médicos que ejercen esta medicina»⁽³⁾.

El objetivo de este documento es revisar y actualizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de extractos de *Pelargonium sidoides* (P. sidoides) para la prevención y tratamiento de infecciones respiratorias agudas (IRA) en niños y adolescentes.

Generalidades

P. sidoides es una planta medicinal originaria de Sudáfrica, cuyas raíces se han utilizado durante siglos como medicamentos herbales para el tratamiento de infecciones respiratorias y gastrointestinales. La identificación de numerosos compuestos de sus raíces llevó a la producción de un extracto etanólico conocido como EPs®7630 (ingrediente activo del producto Umckaloabo®). En la actualidad este medicamento ha sido aprobado por varios países de Europa, Asia, Australia y América para el tratamiento de las IRA por sus efectos farmacológicos antivirales, antibacterianos e inmunomoduladores in vitro e in vivo⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Mecanismo de acción

El efecto antimicrobiano de EPs®7630 se basa principalmente en sus propiedades inmunomoduladoras, lo que tiene la ventaja de no promover la generación de resistencia. La inmunomodulación está determinada por la activación de macrófagos con participación de citoquinas e interferón gamma y el aumento en la producción de óxido nítrico. Los macrófagos activados sintetizan diversas citoquinas, como interleuquinas 1, 2 y factor de necrosis tumoral alfa. EPs®7630 también

modula la producción de inmunoglobulina A, interleuquina 6 y 15^(7,11-13).

Otro mecanismo de acción observado es el aumento del aclaramiento mucociliar y la inhibición de la adhesión y diseminación por el árbol respiratorio de virus y bacterias⁽¹¹⁾.

También presenta una acción directa sobre virus, como influenza, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, rinovirus, coxsackie y coronavirus, así como también sobre bacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*^(10,13-15).

Evidencia de uso

EPs®7630 en el tratamiento de la faringoamigdalitis aguda viral

Se identificaron tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaron la eficacia y seguridad de EPs®7630 en el tratamiento de la faringoamigdalitis viral en 346 niños de 6 a 10 años⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Dos de los ECA incluyeron 143 y 124 individuos respectivamente y ambos siguieron protocolos comparables. Se les asignó al azar un tratamiento de 6 días con 20 gotas cada 8 horas de EPs®7630 versus placebo. Se inició el tratamiento en las primeras 48 horas de inicio de los síntomas (día 0) y se reevaluaron en los días 2, 4 y 6. En ambos ensayos la medida de resultado primario fue la disminución de síntomas específicos de faringoamigdalitis, evaluados por una escala (TSS) que incluía cinco ítems: disfagia, odinofagia, sialorrea, eritema faríngeo y fiebre, medidos en una escala de 4 puntos. Se definió un puntaje total máximo de la escala TSS de 15 puntos. El cambio entre el puntaje TSS del inicio y el cuarto día se evaluó como criterio de valoración principal. En ambos ECA la reducción del puntaje de la escala TSS al día 4 fue significativamente más pronunciada en el grupo que recibió EPs®7630 versus placebo ($p < 0,0001$ vs. $p < 0,001$). Otro aspecto reportado fue el inicio precoz de la mejoría clínica (día 1-2) en el grupo que recibió el medicamento versus placebo (23% vs. 1,4%). La proporción de niños que ya no requerían reposo en cama al día 6 de tratamiento fue también mayor en el grupo EPs®7630 (87,7% vs. 38,6%)⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Uno de ellos reveló además que el uso concomitante de paracetamol durante el ensayo fue significativamente menor en el grupo que recibió EPs®7630 versus placebo ($p = 0,001$)⁽¹⁷⁾.

El tercer ECA incluyó 78 niños con faringitis aguda viral. El criterio de valoración principal para evaluar eficacia terapéutica de EPs®7630 versus placebo fue la reducción total de 4 o más puntos del score

TSS luego del día 4 de tratamiento. Los niños incluidos presentaban síntomas de 48 horas de evolución con un puntaje TSS inicial mayor o igual a 6 puntos. El score TSS aplicado fue diferente al utilizado en los otros ECA, contenía como ítems: disfagia, odinofagia, sialorrea, eritema faríngeo, características de ambas amígdalas y fiebre. Los síntomas se categorizaron en: graves (3 puntos), moderados (2 puntos), leves (1 punto), sin síntomas (0 punto), con una puntuación máxima de 21 puntos. A los niños incluidos se les proporcionó EPs®7630 en presentación líquida, 20 gotas cada 12 horas los primeros 2 días y 20 gotas cada 8 horas los días 3 al 6 versus placebo^(18,19).

Los resultados mostraron un beneficio de 90% en el grupo EPs®7630 versus 44,7% placebo ($p < 0,001$), con un número necesario a tratar (NNT) de 2,21. La diferencia entre ambos grupos con respecto a la puntuación total del TSS fue significativa a partir del día 2 de tratamiento ($p < 0,001$)⁽¹⁸⁾.

EPs®7630 fue bien tolerado, no se documentaron eventos adversos (EA) graves, incluso cuando la dosis administrada superó a la recomendada para niños 6-12 años (20 gotas cada 8 horas)⁽¹⁸⁾.

A pesar de los buenos resultados, no logró la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) por utilizar en ese momento una escala no validada para medir eficacia.

EPs®7630 en el tratamiento de la sinusitis aguda

Se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo y abierto para investigar la eficacia de EPs®7630 en 361 pacientes de 1 a 94 años de edad con sinusitis aguda o exacerbación aguda de sinusitis crónica. Los adultos con sinusitis aguda recibieron 30 gotas de EPs®7630 por hora hasta 12 veces los días 1 y 2, y 30 gotas cada 8 horas los días 3 al 28. Los menores de 12 años recibieron 20 gotas por hora hasta 12 veces los días 1 y 2, y 20 gotas cada 8 horas los días 3 al 28. A los pacientes con exacerbación de sinusitis crónica se les administró tratamiento prolongado: 30 gotas a los adultos y 20 gotas a los menores de 12 años, cada 12 horas por 8 semanas. La evaluación clínica se realizó en los días 0, 7, 14 y 28, agregando los días 56 y 84 en aquellos con tratamiento prolongado. El objetivo primario fue evaluar la respuesta clínica entre el día 0 y el último día de tratamiento, objetivado en un score de 5 puntos y la tolerancia de la medicación mediante una escala de 4 puntos⁽²⁰⁾.

Al inicio el puntaje fue de $15,2 \pm 4,6$ puntos y se redujo a $2,4 \pm 3,2$ puntos hacia el día 28. El 80,9% de los pacientes se manifestaron asintomáticos al finalizar el tratamiento y 33,5% utilizaron otra medicación, como expectorantes o antitusivos⁽²⁰⁾.

El 15,5% de los pacientes reportaron eventos adversos, especialmente de la esfera gastrointestinal⁽²⁰⁾.

EPs®7630 en el tratamiento de la bronquitis aguda

Se identificaron tres ECA que incluyeron 819 pacientes con edades de entre 1 y 18 años. Todos padecían bronquitis aguda de al menos 48 horas de evolución, catalogadas como moderadas por la escala de gravedad para bronquitis adaptada y validada en pediatría en 2015 Bronchitis severity score (BSS). Esta escala se utiliza en mayores de 6 años con las siguientes variables: tos, esputo, estertores, dolor torácico con tos y disnea. Se puntúan según una escala tipo Likert de 0 (ausente) a 4 (muy grave), con un máximo de 20 puntos. Para menores de 6 años se utilizó la escala BSS-ped, validada en 2019, que evalúa la presencia de tos, estertores y fatiga, puntuados de la misma forma, con un máximo de 12 puntos⁽²¹⁻²⁵⁾.

El cambio del valor inicial del puntaje de la escala BSS respecto al puntaje al séptimo día se definió como resultado de eficacia primaria. Se valoró la seguridad con el registro de eventos adversos (frecuencia, naturaleza y gravedad), así como parámetros vitales y de laboratorio en visitas programadas.

Los pacientes incluidos fueron aleatorizados y recibieron EPs®7630 a dosis ajustadas para la edad o placebo (gotas de similar aspecto y sabor) en dosis equivalentes. Dos de los ECA proporcionaron extractos alcohólicos de EPs®7630 en gotas y siguieron protocolos similares. El tercer ECA utilizó la presentación en comprimidos. Se exploró el nivel de satisfacción de los pacientes mediante la escala de satisfacción Integrate Medicine Patient Satisfaction Scale (IMPSS), y se evaluaron los cambios en la calidad de vida mediante un cuestionario adaptado para niños (Fragebogen zum Gesundheitszustand für Kinder [FGK])

En los dos primeros ECA, que utilizaron presentaciones líquidas (1 a 6 años: 10 gotas, 6 a 12 años: 20 gotas, 12 a 18 años: 30 gotas cada 8 horas), los pacientes incluidos fueron evaluados mediante la escala BSS al inicio, entre los días 3-5 y al día 7. Se reportó una reducción total significativa en el puntaje de la escala BSS en el grupo que recibió extractos de EPs®7630 versus placebo ($p < 0,0001$). La reducción del puntaje en los ítems individuales tos y estertores pulmonares fue más pronunciado en los que recibieron EPs®7630 ($p < 0,0001$). Se observó el inicio de mejoría clínica al cuarto día de tratamiento con EPs®7630 en 61,1% versus 18,5% con placebo. Se observaron mejores niveles de satisfacción de mejoría clínica por parte de los niños ($p < 0,0001$) mediante la aplicación de la escala de satisfacción IMPSS. También se reportó mayor nivel de reintegro a las actividades de la

vida diaria y mejora en la calidad de vida al séptimo día en el grupo tratado con EPs®7630 versus placebo (48,5% vs. 12,4% y 27-57,7% vs. 17,4%), valorado mediante el cuestionario FKG^(21,22).

El tercer ECA incluyó niños de 6 a 18 años e investigó eficacia y tolerancia para tres dosis de EPs®7630 en presentación de comprimidos: 10, 20 o 30 mg cada 8 horas (30, 60 y 90 mg/día respectivamente) versus igual dosis de placebo administradas por siete días.

En este estudio también se observó una reducción estadísticamente significativa del puntaje de la escala BSS al séptimo día para los grupos tratados con EPs®7630 a 60 y 90 mg/día ($p=0,0004$ y $p<0,0001$). Asimismo, se encontró mejoría significativa en los ítems individuales tos, estertores y producción de esputo para los grupos tratados con iguales presentaciones. También se encontraron mejores niveles de satisfacción de calidad de vida y reincorporación a las actividades diarias respecto a los que recibieron placebo⁽²³⁾.

Creemos relevante realizar algunas consideraciones: los ECA publicados son pocos, incluyen metodologías de estudio heterogéneas, ninguno mide la mejoría en acortar la duración de los síntomas y fueron realizados todos por los mismos investigadores vinculados con la industria farmacéutica fabricante y en contextos similares (Ucrania y Rusia). Estas características comprometen la representatividad de la evidencia y su capacidad de extrapolación a otras poblaciones.

Otra limitante para el análisis de la evidencia aportada es el uso de escalas de valoración de severidad de bronquitis aguda y cuestionarios de valoración de satisfacción y calidad de vida no validados, parcialmente validados o validados a un determinado idioma, así como la dificultad de valoración de mejoría clínica en niños menores de 6 años.

Una debilidad destacada es también el corto período de estudio, esto no permite el reporte de EA graves con suficiente precisión, así como también la no inclusión de pacientes con episodios graves de bronquitis aguda.

De los tres ECA analizados, que incluyen niños y adolescentes que utilizaron EPs®7630 en el tratamiento de la bronquitis aguda, se encontró que en los dos ECA que administraron presentaciones líquidas (extracto alcohólico) ($n=420$) se registró un efecto positivo en la resolución de todos los síntomas, sobre todo en la tos ($RR=0,82$). Al igual que lo ocurrido en estudios con adultos, los investigadores no predefinieron la magnitud de diferencia que sería considerada clínicamente relevante.

El Comité de Productos de Medicina Herbal (HMPC) de la EMA consideró en 2018 que la mejoría clínica global y de los ítems de la escala BSS no fue clínicamente relevante. Además, las investigacio-

nes analizadas presentaban carencias metodológicas importantes y los estudios clínicos publicados en la literatura no permiten probar adecuadamente la eficacia de EPs®7630 en la bronquitis aguda en adultos, adolescentes o niños⁽²⁶⁾.

EPs®7630 en el tratamiento de IRA en niños con asma enfermedad

Un ensayo clínico abierto que incluyó niños y adolescentes portadores de asma investigó la eficacia de EPs®7630 en disminuir el número de crisis desencadenada por infecciones virales. Se incluyeron 61 niños con asma leve, según la clasificación de la Iniciativa Global para el Asma 2010 (GINA 2010), que cursaban una infección respiratoria alta de probable etiología viral. A un grupo se le prescribió EPs®7630 más tratamiento sintomático con paracetamol oral a demanda, al grupo control solo se le administró paracetamol. La variable primaria analizada fue el cambio en la gravedad y duración de los síntomas respiratorios, la variable secundaria evaluada fue la frecuencia de crisis de asma⁽²⁷⁾.

Entre los días 1-5 se administró EPs®7630: 10 gotas cada 8 horas (niños 1-5 años); 20 gotas cada 8 horas (niños 6-12 años) y 30 gotas cada 8 horas (niños >12 años) y paracetamol a demanda. A todos los participantes se les solicitó que documentaran la gravedad de los síntomas durante el tratamiento al inicio, y al quinto día. A todos se les realizó dosificación de eosinófilos e inmunoglobulina E, espirometría y test de alergias (prick test)⁽²⁷⁾.

Se reportó al quinto día del tratamiento una mejoría significativa de los síntomas nasales y la frecuencia de la tos en los niños que recibieron EPs®7630 ($p<0,05$). Los episodios de crisis de asma también se redujeron en este grupo versus placebo (6 crisis vs. 15), ($p<0,05$). Se necesitan más estudios para confirmar este resultado⁽²⁷⁾.

Posología

En Uruguay se encuentra disponible en forma de comprimidos (extracto líquido desecado de raíces de *P. sidoides* 20 mg) y en solución gotas (1 ml = 21 gotas = 0,8 g de extracto alcohólico de raíces de *P. sidoides*)⁽²⁸⁾.

La dosificación varía según la edad: en niños de 0 a 5 años 10 gotas (0,38 g) cada 8 horas, de 6 a 12 años 20 gotas (0,76 g) cada 8 horas y para mayores de 12 años 30 gotas (1,14 g) o 1 comprimido cada 8 horas⁽²⁸⁾.

En relación con su uso en menores de un año; prospectos del mismo producto en otros países, como Bolivia o Brasil, no lo recomiendan en ese grupo etario: e incluso en España no es indicado en menores de

6 años. Los estudios presentados no incluyen niños menores de 1 año.

Eventos adversos

Generalmente los preparados de EPs®7630 fueron bien tolerados.

Se reportaron mayores efectos adversos (EA) en los niños que recibieron EPs®7630 versus placebo, pero fueron leves y autolimitados. Predominaron los síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, disfagia. No se registraron EA graves^(7,16-23,27).

En estudios con presentaciones en comprimidos se identificó que las dosis de 60 mg/día de EPs®7630 eran óptimas y seguras para niños y adultos⁽²³⁾.

En raras ocasiones, se ha observado sangrado leve de encías y nariz, exantema y prurito por hipersensibilidad a la fórmula⁽²⁸⁾.

En la revisión sistemática de Cochrane 2013, que analizó evidencia y seguridad en niños y adultos, se reportaron casos de alergias, toxicidad hepática y hemorragias posiblemente atribuibles a EPs®7630⁽²⁸⁾.

En 2018, la EMA analizó la evidencia disponible y no pudo confirmar la asociación de EPs®7630 y el riesgo de hepatotoxicidad⁽²⁶⁾.

No existe información relevante sobre la seguridad en embarazadas y durante la lactancia. Hasta la fecha, no se han realizado estudios de seguridad que incluyan mujeres embarazadas o en período de lactancia, ni personas con enfermedad hepática o renal. No hay información disponible sobre sobredosis, abuso de drogas y abstinencia.

EPs®7630 en solución gotas contiene 12 vol % de etanol (alcohol). En posología para adultos y adolescentes mayores de 12 años, esta cantidad corresponde con 125 mg de alcohol por dosis de 30 gotas, lo que equivale a 2,5 ml de cerveza o 1,0 ml de vino. Por lo tanto, puede ser perjudicial para personas que padecen alcoholismo. Su contenido debe ser tenido en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en período de lactancia y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia.

Es importante referir que puede interferir en la habilidad para conducir.

En la posología para niños; el producto contiene un bajo nivel de alcohol; en los niños de 1 a 5 años, esta pequeña cantidad se corresponde con 45 mg de alcohol por dosis de 10 gotas (0,5 ml) y en aquellos entre 6 a 12 años corresponde con 90 mg de alcohol por dosis de 20 gotas (1 ml)⁽²⁸⁾.

Interacciones farmacológicas

No se han descrito. Se desaconseja su uso simultáneo con medicamentos inhibidores de la coagulación

(anticoagulantes orales, tales como warfarina). No se han reportado interacciones con medicamentos⁽²⁸⁾.

Rol de EPs®7630 en la terapéutica de las IRA

La evidencia sobre eficacia y seguridad del uso de EPs®7630 para la prevención y tratamiento de IRA en niños y adolescentes es limitada y heterogénea.

La relevancia de sus efectos benéficos sigue siendo incierta y limitada a muy pocos ensayos clínicos con metodologías mejorables. Los resultados parecen ser prometedores pero la falta de un verdadero grupo de control, el cegamiento y la asignación al azar limitan la utilidad de estos ECA publicados hasta el momento. Se requieren de nuevos ECA bien diseñados, con criterios de valoración como el tiempo para la recuperación completa, evaluación de días perdidos en actividades de la vida diaria y ausentismo escolar, uso de otros medicamentos para el alivio de síntomas en forma concomitante, así como extender el análisis de seguridad en tiempos más prolongados. Estos nuevos ECA debieran ser realizados por investigadores independientes de la industria farmacéutica e incluir otras regiones del mundo.

Teniendo en cuenta la evidencia analizada no es posible demostrar de manera adecuada la eficacia de EPs®7630 en el tratamiento de la faringoamigdalitis, bronquitis aguda y sinusitis en niños y adolescentes^(26,28).

Las guías de práctica clínica revisadas de Estados Unidos, España y Reino Unido no lo incluyen como tratamiento de las IRA. La Academia Americana de Medicina Familiar lo incluye entre los tratamientos ineficaces, tomando como base la evidencia de la revisión sistemática de Cochrane de 2013. En Uruguay no forma parte de las recomendaciones terapéuticas de las Normas Nacionales de Diagnóstico Tratamiento y Prevención.

Referencias bibliográficas

1. **Cañigual S, Dellacassa E, Bandoni A.** Plantas medicinales y fitoterapia: ¿indicadores de dependencia o factores de desarrollo? *Lat Am J Pharm* 2002; 22(3):265-78.
2. **Villar A, Carretero M.** Plantas medicinales en pediatría. *Farm Prof* 2006; 20(11):54-9.
3. **Hernández A, coord.** Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento. La Habana: ECIMED, 2017. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/02/1050975/guia-metodologica-de-investigacion-para-el-desarrollo-de-un-fi_bkoyAgO.pdf. [Consulta: 18 febrero 2021].
4. **Ruiz A, García A, Alonso L, Jiménez G, Alfonso I, Carranza A.** Vigilancia de las reacciones adversas por fitofármacos en Cuba en el período 2003-2010. *Rev Cubana Plant Med* 2015; 20(1):14-24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962015000100002. [Consulta: 18 febrero 2021].
5. Decreto N° 403/016. Marco regulatorio para hierbas medicinales, especialidades vegetales y medicamentos fitoterápicos. Montevideo: IMPO, 2016. Publicada D.O.

- Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/403-2016>. [Consulta: 18 febrero 2021].
6. **Hrastinger A, Dietz B, Bauer R, Sagrares R, Mahady G.** Is there clinical evidence supporting the use of botanical dietary supplements in children? *J Pediatr* 2005; 146(3):311-7.
 7. **Careddu D, Pettenazzo A.** Pelargonium sidoides extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *Int J Gen Med* 2018; 11:91-8.
 8. **Moyo M, Van Staden J.** Medicinal properties and conservation of Pelargonium sidoides DC. *J Ethnopharmacol* 2014; 152(2):243-55.
 9. **Kolodziej H, Kiderlen A.** In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of Pelargonium reniforme, Pelargonium sidoides and the related herbal drug preparation EPs 7630. *Phytomedicine* 2007; 14(Suppl 6):18-26.
 10. **Michaelis M, Doerr H, Cinatl J.** Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine* 2011; 18(5):384-6.
 11. **Thäle C, Kiderlen A, Kolodziej H.** Anti-infective mode of action of EPs 7630 at the molecular level. *Planta Med* 2008; 74(6):675-81.
 12. **Thäle C, Kiderlen A, Kolodziej H.** Anti-infective activities of Pelargonium sidoides (EPs® 7630): effects of induced NO production on Leishmania major in infected macrophages and antiviral effects as assessed in a fibroblast-virus protection assay. *Planta Med* 2011; 77(7):718-25.
 13. **Kolodziej H, Kayser O, Radtke O, Kiderlen A, Koch E.** Pharmacological profile of extracts of Pelargonium sidoides and their constituents. *Phytomedicine* 2003; 10(Suppl 4):18-24.
 14. **Conrad A, Jung I, Tioua D, Lallemand C, Carrapatoso F, Engels I, et al.** Extract of Pelargonium sidoides (EPs 7630) inhibits the interactions of group A-streptococci and host epithelia in vitro. *Phytomedicine* 2007; 14(Suppl 6):52-9.
 15. **Janecki A, Conrad A, Engels I, Frank U, Kolodziej H.** Evaluation of an aqueous-ethanolic extract from Pelargonium sidoides (EPs® 7630) for its activity against group A-streptococci adhesion to human HEp-2 epithelial cells. *J Ethnopharmacol* 2011; 133(1):147-52.
 16. **Bereznov V, Riley D, Wassmer G, Heger M.** Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med* 2003; 9(5):68-79.
 17. **Berezhnoi V, Heger M, Lehmacher W, Seifert G.** Clinical efficacy and safety of liquid Pelargonium sidoides preparation (EPs 7630) in children with acute non-streptococcal tonsillopharyngitis. *J Compr Pediatr* 2016; 7(4):e42158. doi: 10.17795/compreped-42158.
 18. **Timen G, Zabolotnyi D, Heger M, Lehmacher W.** EPs 7630 is effective in children with acute, non-β-haemolytic streptococcal tonsillopharyngitis - results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Malays J Paediatr Child Health*. 2015; 21:36-50.
 19. **Cuestas E, Suwezda A.** ¿Cuál es la duración habitual de los síntomas más frecuentes de las infecciones respiratorias en los niños? *Evid Pediatr* 2014; 10:28. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/6438/cual-es-la-duracion-habitual-de-los-sintomas-mas-frecuentes-de-las-infecciones-respiratorias-en-los-ninos>. [Consulta: 18 febrero 2021].
 20. **Schapowal A, Heger M.** EPs® 7630 Lösung (Umckaloabo®) bei Sinusitis. *Z Phytother* 2007; 28(2):58-65.
 21. **Kamin W, Maydannik V, Malek F, Kieser M.** Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6-18 years old) with acute bronchitis. *Acta Paediatr* 2010; 99(4):537-43.
 22. **Kamin W, Ilyenko L, Malek F, Kieser M.** Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: randomized, controlled trial in children and adolescents. *Pediatr Int* 2012; 54(2):219-26.
 23. **Matthys H, Kardos P, Kamin W, Reineke T, Lehl S.** The bronchitis severity scale (BSS): A validated tool to assess the effect of pharmacotherapy in acute bronchitis. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl 59):PA704. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA704
 24. **Lehl S, Kardos P, Matthys H, Kamin W.** Validation of a clinical instrument for measuring the severity of acute bronchitis in children: The BSS-ped. *Open Respir Med J* 2018; 12:50-66.
 25. **European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products.** Assessment report on Pelargonium sidoides DC and/or Pelargonium reniforme Curt., radix. London: EMA, 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-pelargonium-sidoides-dc/pelargonium-reniforme-curt-radix-revision-1_en.pdf. [Consulta: 18 febrero 2021].
 26. **Tahan F, Yaman M.** Can the Pelargonium sidoides root extract EPs® 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children? *Phyto-medicine* 2013; 20(2):148-50.
 27. **Pharma-Investi.** Schwabe. Roemmers. Kaloba Pelargonium sidoides vía oral. Disponible en: <https://www.megalabs.com.py/wp-content/uploads/2019/04/KALOBA.pdf>. [Consulta: 18 febrero 2021].
 28. **Timmer A, Günther J, Motschall E, Rücker G, Antes G, Kern W.** Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (10):CD006323. doi: 10.1002/14651858.CD006323.pub3

Correspondencia: Dra. Laura Rovella.
Correo electrónico: mlrovella@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.
 Laura Rovella ORCID 0000-0001-5130-7369
 Martin Notejane ORCID 0000-0003-3834-0724
 Noelia Speranza ORCID 0000-0002-3330-9974
 Alejandra Vomero ORCID 0000-0002-4796-2624