

# Efectividad y seguridad de *Pelargonium sidoides* en el resfriado común e infecciones respiratorias

Dra. Montserrat Vidal

Directora Médica. Dpto Científico CrossData. Barcelona

## Keywords

*Pelargonium Sidoides*, resfriado común, infecciones respiratorias, rinorrea, congestión nasal, dolor de garganta, tos, estornudos.

## Resumen

El resfriado común y otras infecciones respiratorias cursan con síntomas que se tratan habitualmente con diversos fármacos para su alivio. El extracto medicinal de la raíz de *Pelargonium sidoides* es una alternativa que ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de los síntomas de algunas infecciones respiratorias no graves, ya que, además de mejorarlos, reduce el tiempo de curación y los pacientes han mostrado satisfacción. Su acción no es específica sobre los síntomas en sí, sino que puede actuar modulando el sistema inmunitario, potenciando una mayor eficacia de la respuesta inmunológica frente a los patógenos.

Dirección de contacto: [montsevidal@crossdata.es](mailto:montsevidal@crossdata.es)

## Introducción

*Pelargonium sidoides* fue introducido en Europa por Charles Henry Stevens, quien lo comercializó en Gran Bretaña como “La cura de Stevens”. Stevens fue diagnosticado en 1879 de tuberculosis, enfermedad prácticamente incurable en esa época, y su médico le recomendó un cambio de clima, una estancia en Sudáfrica. Allí, el curandero local le recomendó tomar una bebida hecha a partir de las raíces machacadas de *Pelargonium sidoides*, y se curó. Luego, el propio Stevens suministró el mismo brebaje a otros enfermos de tuberculosis, que también curaron. Después, él mismo se ocupó de producir y comercializar el producto<sup>1</sup>.

En España, *Pelargonium sidoides* está indicado para el tratamiento de los síntomas del resfriado común, enfermedad muy frecuente, que afecta a poblaciones de todas las edades. Es una patología leve, pero con síntomas que pueden durar una o dos semanas, y que origina un importante número de visitas médicas, así como absentismo laboral y escolar, lo que conlleva un gran impacto económico<sup>2</sup>. Los síntomas —rinorrea, congestión nasal, dolor de garganta y tos, estornudos, etc.— pueden ser incómodos para el paciente, que busca un tratamiento para aliviarlos en la consulta del médico o en la farmacia. Actualmente se pueden emplear antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., ibuprofeno), paracetamol, antihistamínicos (p. ej., clorfenamina), vasoconstrictores para la rinorrea y la obstrucción nasal (pseudoefedrina por vía oral, o fenilefrina u oximetazolina por vía intranasal) y codeína o dextrometorfán para la tos<sup>3</sup>; además, diversos preparados farmacéuticos incluyen una mezcla de principios activos para actuar sobre varios síntomas del resfriado. Por otra parte, otras infecciones respiratorias también cursan con algunos de estos síntomas, por lo que se suelen emplear los mismos tratamientos sintomáticos.

En este artículo de revisión se aborda el uso del extracto de *Pelargonium sidoides* en algunas infecciones respiratorias, un medicamento tradicional a base de plantas, autorizado para el alivio de los síntomas del resfriado, que no requiere de prescripción médica. También se revisan las investigaciones sobre el uso de *Pelargonium sidoides* en otras infecciones respiratorias, ya que los resultados de diversos ensayos clínicos, incluidos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, justifican el uso de *Pelargonium sidoides* en patologías respiratorias como la bronquitis, la sinusitis o la amigdalitis<sup>4</sup>.

## Descripción de *Pelargonium sidoides*

*Pelargonium sidoides* es una planta del sur de África, usada tradicionalmente como planta medicinal para tratar algunos problemas digestivos (diarrea y disentería), tuberculosis, tos y otros trastornos. En Europa se introdujo a finales del siglo XIX para el tratamiento de la tuberculosis. En veterinaria también se ha usado, por ejemplo, como antihelmíntico y contra la disentería<sup>5</sup>.

El uso de *Pelargonium sidoides* se hizo extensivo a partir de la creación de una fórmula fitofarmacéutica y de su comercialización. El extracto etanólico acuoso de la raíz de *Pelargonium sidoides*, denominado EPs® 7630, lleva siendo investigado para uso humano desde hace más de 15 años<sup>5</sup>, por lo que se sabe bastante sobre sus características químicas<sup>6</sup> y farmacológicas<sup>5</sup>, que se exponen a continuación.

### Fitoquímica

*Pelargonium sidoides* es una planta de la familia Geraniaceae que se encuentra en las zonas costeras de Sudáfrica, donde es conocida, en la lengua zulú, como “umkaloabo”, que quiere decir “tos fuerte”, aludiendo a una de las aplicaciones que los nativos de estas zonas hacen de la planta, aliviar la tos<sup>1</sup>.

Los componentes químicos del extracto de la raíz de *Pelargonium sidoides* son oligómeros y polímeros de proantocianidinas, constituidos por fracciones de galocatequinas y epigalocatequinas<sup>7</sup>.

Aunque todavía no se han identificado los constituyentes responsables de cada una de las actividades farmacológicas específicas, la eficacia/efectividad de *Pelargonium sidoides* se atribuye parcialmente a la actividad biológica de cumarinas altamente oxigenadas<sup>5</sup>.

### Propiedades farmacológicas y mecanismo de acción

El uso de *Pelargonium sidoides* en el resfriado común y otras infecciones respiratorias se apoya en numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* en modelos animales y en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Todos estos ensayos han sido recopilados recientemente por Moyo y Van Staden<sup>5</sup>.

A partir de la investigación en modelos *in vitro* y en animales se sabe que la eficacia/efectividad de *Pelargonium sidoides* se debe a acciones potenciadoras del sistema inmunológico, como se detalla a continuación.

### VIRUS

Los extractos de *Pelargonium sidoides* han mostrado actividad *in vitro* contra diversos virus, incluidos: influenza A (H1N1, H3N2), coxsackievirus A9, coronavirus humano, virus respiratorio sincitial, parainfluenza 3 y herpes simple. Los numerosos estudios *in vitro* realizados apuntan a que la actividad antiviral de *Pelargonium sidoides* puede ser debida a varios mecanismos de acción que necesitan ser dilucidados mediante estudios *in vivo*. Por ejemplo, se ha observado que *Pelargonium sidoides* aumenta la supervivencia en ratones infectados por H1N1, pero aún no se sabe cuáles son los mecanismos implicados en este efecto<sup>5</sup>.

### BACTERIAS

También se ha observado que *Pelargonium sidoides* tiene una actividad *in vitro* intermedia contra *Staphylococcus aureus* multirresistentes a antibióticos<sup>5</sup>. Sin embargo, la capacidad antibacteriana moderada de *Pelargonium sidoides* sugiere que los componentes de este extracto no tienen un efecto directo sobre las bacterias, si no a través de otros mecanismos que se describen a continuación. Además, se ha observado que los productos naturales pueden actuar sinérgicamente con los antibióticos mejorando la acción de éstos contra cepas bacterianas resistentes<sup>5</sup>.

Como se ha mencionado, la comercialización de *Pelargonium sidoides* en el siglo XIX en Europa tuvo su origen en los resultados favorables observados en el tratamiento de la tuberculosis. En los estudios *in vitro* se ha encontrado una actividad antimicobacteriana moderada (frente a *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias). Algo parecido se ha observado con la actividad antibacteriana frente a otros microorganismos asociados a infecciones respiratorias (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus β-hemolítico*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*), por lo que se cree que la eficacia/efectividad *in vivo* de *Pelargonium sidoides* podría deberse a una estimulación no específica del sistema inmunitario más que a la acción directa sobre las bacterias<sup>4</sup>.

## SISTEMA INMUNITARIO

Los mecanismos de acción inmunitarios sobre los que *Pelargonium sidoides* podría actuar incluyen (figuras 1 y 2): un efecto sobre la adhesión de las bacterias a las células del huésped, la acción sobre el sistema mucociliar de las vías respiratorias, la acción antiviral, efectos sobre el sistema inmunitario no específico y sobre la fagocitosis, la destrucción intracelular de microorganismos y la producción de NO, así como la producción de citocinas<sup>4</sup>:

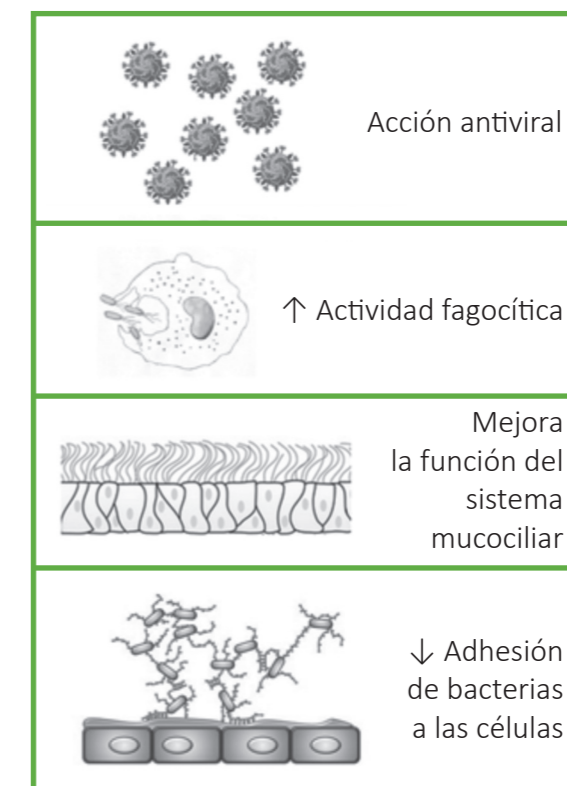
- La adhesión de la bacteria a la superficie celular es fundamental para la colonización y la infección del huésped. Existen evidencias de que *Pelargonium sidoides* inhibe la adhesión de los estreptococos a las células pretratadas con el mismo. Incluso se ha determinado una subestructura de tipo prodelfinidina (unidades de epigalocatequina y galocatequina) responsable de este efecto.
- El sistema mucociliar constituye una forma de defensa de la cavidad nasal y del árbol bronquial, ya que sirve para eliminar bacterias y partículas extrañas. La función de los cilios de las vías respiratorias es realizar un batido coordinado, con una frecuencia y un patrón correctos, para conseguir el aclaramiento de las secreciones y la eliminación de desechos de la vía aérea. En cultivos celulares de epitelio nasal humano, se ha observado que *Pelargonium sidoides* mejora la función ciliar (aumenta la frecuencia del batido ciliar)<sup>4,8</sup>.
- La mayoría de las infecciones de la vía respiratoria son causadas por virus<sup>9</sup> y en numerosos ensayos se ha observado que *Pelargonium sidoides* tiene efectos antivirales: puede inhibir la replicación de virus respiratorios y de las enzimas neuraminidasa y hemaglutinina, así como producir una modulación de los niveles de interferón.
- Se están investigando una serie de mecanismos citotóxicos de defensa no específicos que pueden ser activados por *Pelargonium sidoides* (figura 2), en los cuales los macrófagos tienen una función fundamental. Estas células están implicadas en muchos procesos de la respuesta inmunitaria y cuando son activadas adquieren funciones efectoras y secretan citocinas, dando lugar al reclutamiento de células inmunitarias, y, como consecuencia, a la eliminación del patógeno mediante fagocitosis y la liberación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, que contribuyen en la destrucción de patógenos.
- Dentro de la respuesta inmunitaria frente a patógenos es primordial la liberación de TNF-α por los macrófagos, esencial en una primera etapa para la

inducción de la producción de NO frente al microbio. Además, el TNF-α y el IFN-γ, de manera sinérgica, inducen la enzima óxido nítrico sintetasa, dando lugar a la producción de NO.

Las citocinas TNF-α, IL-1 e IL-12, que se producen al comienzo de una infección, son producidas por los macrófagos en mayor cantidad en presencia de *Pelargonium sidoides*.

Se está investigando cómo actúa *Pelargonium sidoides* en los procesos de activación macrofágica. En el caso de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, teniendo en cuenta que la bacteria reside dentro de la célula (y por ello los antibióticos son menos eficaces), el hecho de que *Pelargonium sidoides* tenga efecto contra la infección sugiere que la estimulación del sistema inmune no específico puede contribuir a su actividad frente a micobacterias.

- La actividad fagocítica, que forma parte de la inmunidad innata, puede aumentar con *Pelargonium sidoides*. En modelos *in vitro* de infección intracelular con *Leishmania* especie se ha comprobado que *Pelargonium sidoides* induce la producción de NO y reduce la carga intracelular del parásito.



**FIGURA 1.** Mecanismos de acción que pueden actuar en las infecciones respiratorias, a partir de los estudios *in vitro* con *Pelargonium sidoides*.

En resumen, los mecanismos de acción encontrados hasta el momento indican que *Pelargonium sidoides* puede modular la actividad del sistema inmunitario, favoreciendo una recuperación más eficaz en las infecciones respiratorias.

## Eficacia/efectividad

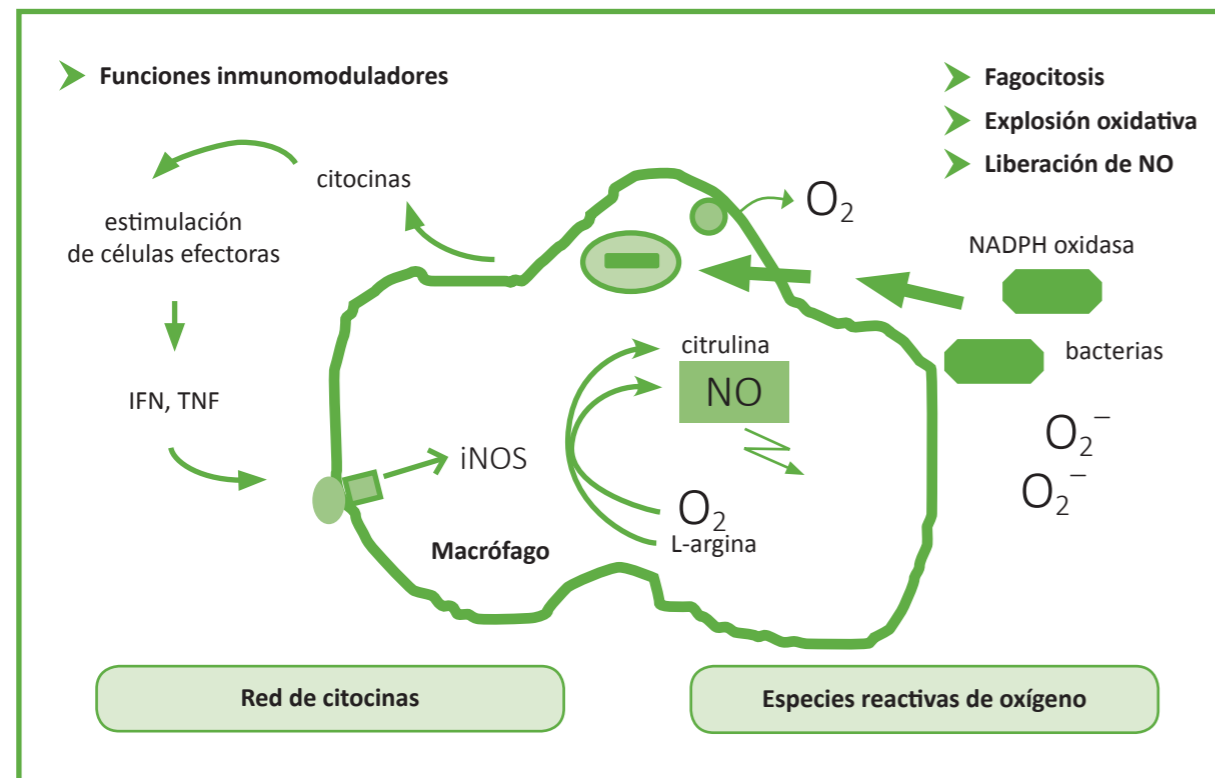
Se han realizado numerosos ensayos clínicos de eficacia y seguridad de *Pelargonium sidoides* en infecciones respiratorias y también se ha estudiado su uso en la práctica clínica.

### Resfriado común

*Pelargonium sidoides* está autorizado para su uso en el tratamiento de los síntomas del resfriado común<sup>10,11</sup>. Su eficacia y seguridad se demostró en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se incluyeron 103 pacientes, de los cuales 51 recibieron placebo<sup>2</sup>. La

media del tiempo de tratamiento fue de 9,9 días en los dos grupos (tratamiento con *Pelargonium sidoides* y con placebo). Los síntomas del resfriado se evaluaron con una escala de intensidad de los síntomas y mejoraron más en el grupo tratado con *Pelargonium sidoides* ( $p < 0,0001$ ) que en el grupo con placebo (figura 3). Después de 10 días estaban clínicamente curados más pacientes del grupo con *Pelargonium sidoides* ( $p < 0,0001$ ). La media de días de baja laboral fue menor en el grupo con *Pelargonium sidoides* ( $p < 0,0003$ ). A los cinco días del inicio del tratamiento, tanto la mejoría clínica evaluada por el investigador como la satisfacción de los pacientes fue mayor en el grupo con *Pelargonium sidoides* ( $p < 0,0001$ ) (figura 4).

Hubo efectos adversos en tres pacientes, dos en el grupo con *Pelargonium sidoides* y uno en el grupo placebo. Todos los efectos adversos fueron leves. El 100% de los pacientes con *Pelargonium sidoides* juzgaron la tolerabilidad como buena o muy buena.



**FIGURA 2.** Esquema de los mecanismos de defensa citotóxicos de los macrófagos que pueden ser activados con extracto de *Pelargonium sidoides*. IFN: interferón; TNF: factor de necrosis tumoral; NO: especies de óxido nítrico; iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible. Adaptada de Kolodziej H. *Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory Activity Studies of Pelargonium sidoides (EPs® 7630) in the Context of Health Promotion. Pharmaceuticals 2011*<sup>4</sup>.

*Pelargonium sidoides* está autorizado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para su uso en el tratamiento de los síntomas del resfriado común en personas mayores de seis años<sup>10,11</sup>. Se recomienda usar durante siete días y no más de dos semanas. Si los síntomas persisten o empeoran después de una semana de tratamiento se recomienda consultar al médico.

### Otras indicaciones investigadas

El uso de *Pelargonium sidoides* se ha investigado en otras infecciones del aparato respiratorio como la bronquitis aguda, el asma, la sinusitis o la faringoamigdalitis<sup>5</sup>, ya que existen elementos fisiopatológicos comunes sobre los que podría actuar *Pelargonium sidoides*.

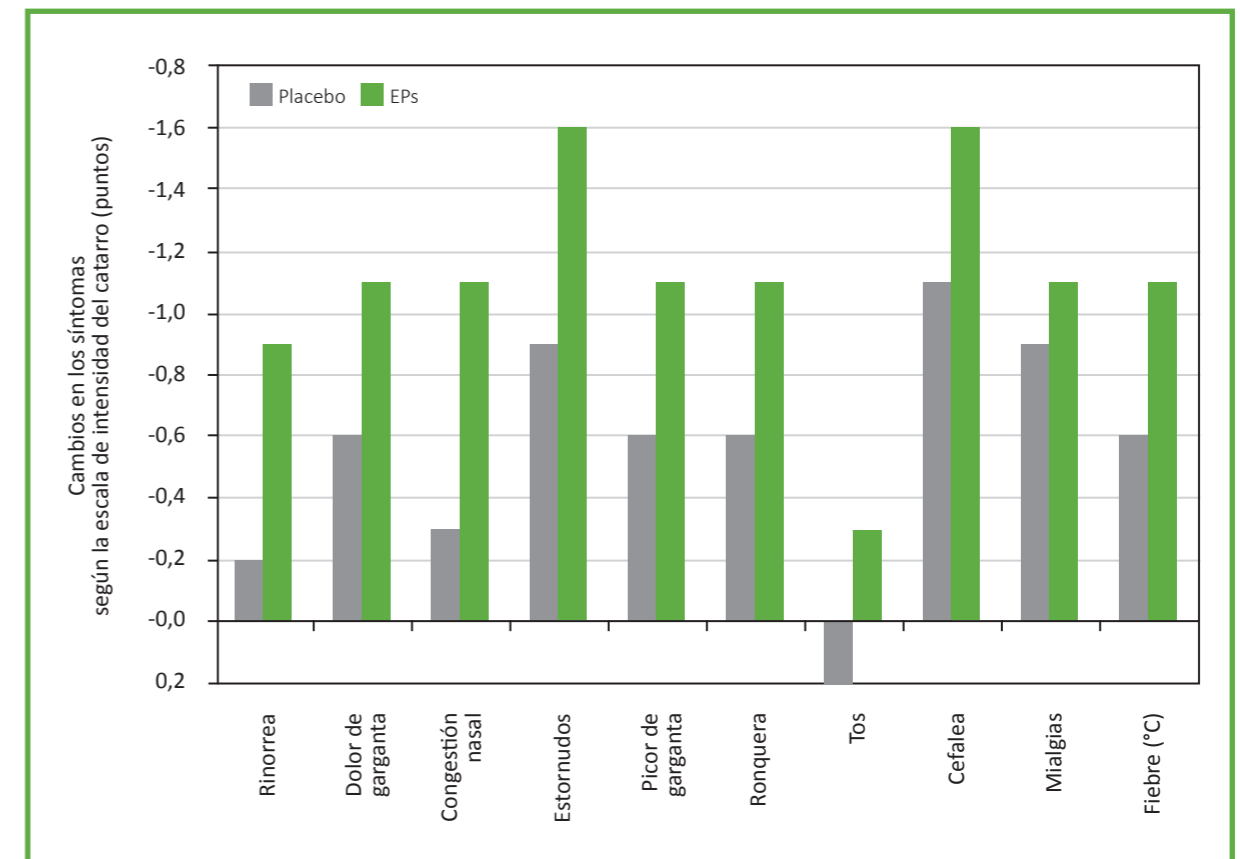
### BRONQUITIS AGUDA

La bronquitis aguda es causada en la mayoría de los casos por virus ARN, y solo en menos del 10% de los

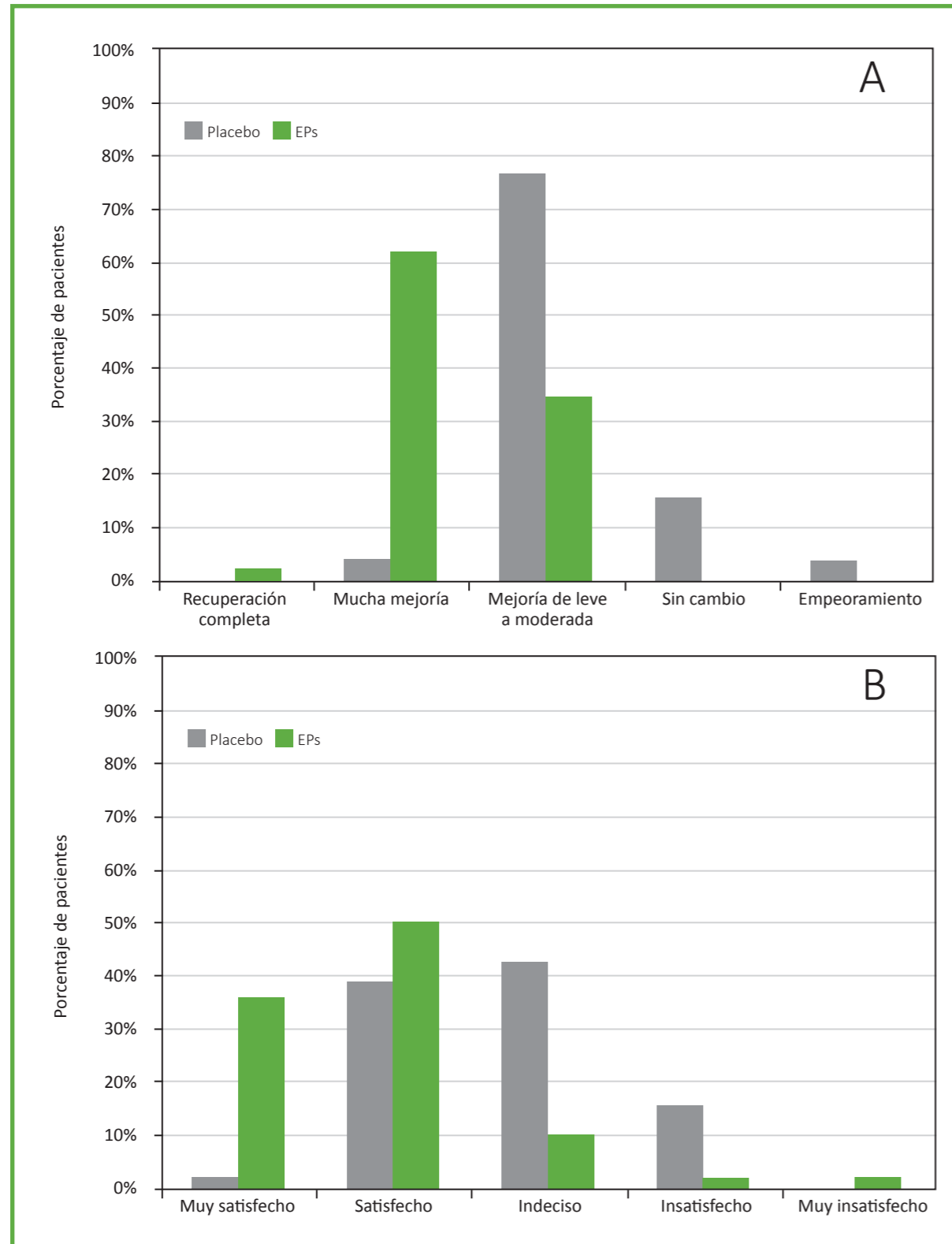
casos la etiología es no bacteriana<sup>9</sup>, si bien, la prescripción de antibióticos está muy extendida<sup>12</sup>. Este uso inapropiado podría justificarse por el propósito de prevenir una sobreinfección bacteriana secundaria. Sin embargo, la aparición de resistencias en situaciones en las que la antibioterapia no está indicada es una desventaja. El uso de *Pelargonium sidoides* en la bronquitis aguda podría ser una alternativa al uso no indicado de antibióticos<sup>4</sup>.

El tratamiento con *Pelargonium sidoides* en la bronquitis aguda se ha evaluado en seis ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo<sup>13-18</sup>, encontrándose una mejoría significativa en los pacientes tratados con *Pelargonium sidoides* comparado con el grupo placebo<sup>19</sup>.

También se ha investigado en la práctica clínica, en al menos tres estudios observacionales, con buenos resultados de efectividad<sup>20-22</sup>.



**FIGURA 3.** Cambios de los síntomas, entre el primer y el quinto día de tratamiento, según la escala de intensidad del resfriado ( $n = 103$ ). EPs: *Pelargonium sidoides*. Adaptada de Lizugub VG et al. *Efficacy of Pelargonium Sidoides preparation in patients with the common cold: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. Explore 2007*<sup>2</sup>.



**FIGURA 4.** A) Resultados evaluados por el investigador en el quinto día de tratamiento, empleando una escala de valoración de síntomas (n = 103). B) Satisfacción de los pacientes con el tratamiento, empleando una escala de valoración de la satisfacción. Eps: *Pelargonium sidoides*. Adaptada de Lizugub VG et al. Efficacy of *Pelargonium Sidoides* preparation in patients with the common cold: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore* 2007.

## ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

*Pelargonium sidoides* se ha ensayado en pacientes con EPOC estadio II/III en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo<sup>23</sup>. El tiempo medio hasta la exacerbación fue significativamente más prolongado en los pacientes tratados con *Pelargonium sidoides* y, además, con este tratamiento los pacientes tuvieron menos exacerbaciones, hubo menos pacientes tratados con antibióticos, mejoró la calidad de vida de los pacientes, que mostraron una mayor satisfacción y tuvieron bajas laborales más cortas.

## RINOSINUSITIS

*Pelargonium sidoides* se ha ensayado en pacientes con rinosinusitis de origen presuntamente bacteriano en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo<sup>24</sup>. La eficacia fue analizada mediante una escala de puntuación de la gravedad de la sinusitis, con una reducción mayor, estadísticamente significativa, en el grupo tratado con *Pelargonium sidoides*.

## FARINGOAMIGDALITIS

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se ha investigado la eficacia y la seguridad de *Pelargonium sidoides* en niños con faringoamigdalitis aguda que no estaba causada por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A<sup>25</sup>. Los resultados indican que *Pelargonium sidoides* fue más efectivo que el placebo, redujo la gravedad de los síntomas y acortó la duración de la enfermedad al menos en dos días.

En la práctica clínica, *Pelargonium sidoides* también ha mostrado un buen perfil de efectividad y seguridad en la faringoamigdalitis vírica adquirida en la comunidad<sup>26</sup>.

## CRISIS ASMÁTICAS

En un estudio aleatorizado realizado en 61 niños asmáticos, con infección vírica de la vía respiratoria, se observó que los niños tratados con *Pelargonium sidoides* tuvieron menos crisis asmáticas que los no tratados con éste, además de tener tos con menos frecuencia y menor congestión nasal<sup>27</sup>. La conclusión es que *Pelargonium sidoides* podría prevenir crisis de asma en los pacientes asmáticos con infecciones víricas de la vía respiratoria superior.

## Perfil de seguridad

*Pelargonium sidoides* no ha producido efectos tóxicos en los estudios de seguridad en animales<sup>7</sup>. En los ensayos clínicos, la tolerabilidad del tratamiento con *Pelargonium sidoides* ha sido buena tanto en adultos como en niños<sup>2,23-25,27</sup> y los efectos adversos más frecuentemente reportados son molestias gastrointestinales como diarrea<sup>13,14,16,18,20,22-24</sup>, problemas del sistema nervioso<sup>18</sup>, respiratorios y mediastínicos<sup>18</sup>, molestias de oídos<sup>18</sup>, exantema<sup>22</sup>, traqueítis y epistaxis<sup>2</sup> y reacciones alérgicas<sup>24</sup>. Recientemente, un estudio clínico concluye que *Pelargonium sidoides* no muestra evidencias de hepatotoxicidad<sup>28</sup>.

Aunque los efectos adversos reportados en la mayoría de los estudios clínicos no son graves, hay investigaciones en marcha sobre la seguridad de *Pelargonium sidoides*, que incluyen estudios sobre toxicidad y mutagénesis<sup>5</sup>.

Los efectos secundarios a tener en cuenta son<sup>10,11</sup>:

- Se pueden producir trastornos gastrointestinales (epigastralgia, pirosis, náuseas o diarrea), pero no son frecuentes.
- En raras ocasiones se pueden producir hemorragias de encías o nasales.
- La hipersensibilidad es muy escasa, pero se puede producir con la primera toma del producto.
- Se han descrito casos de hepatotoxicidad. La relación causal de la hepatotoxicidad y *Pelargonium sidoides* no ha sido demostrada.

## Conclusiones

Los numerosos estudios experimentales y clínicos realizados con *Pelargonium sidoides* indican que este medicamento tradicional a base de plantas es eficaz contra los síntomas de las infecciones respiratorias.

Los estudios experimentales y clínicos con *Pelargonium sidoides* muestran un buen perfil de seguridad en adultos y en niños.

Las investigaciones sobre los mecanismos de acción de *Pelargonium sidoides* indican que potencia la actividad de varios procesos del sistema inmunitario.



## Bibliografía

1. Brendler T, van Wyk B-E. A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol.* 2008;119(3):420-33.
2. Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a *Pelargonium Sidoides* Preparation in Patients With the Common Cold: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *EXPLORE J Sci Heal.* 2007;3(6):573-84.
3. Farreras-Rozman. *Medicina Interna*. Decimoséptima edición. Barcelona, España: Elsevier España; 2012.
4. Kolodziej H. Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory Activity Studies of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) in the Context of Health Promotion. *Pharmaceuticals.* 2011;4(10):1295-314.
5. Moyo M, Van Staden J. Medicinal properties and conservation of *Pelargonium sidoides* DC. *J Ethnopharmacol.* 2014;152(2):243-55.
6. Kolodziej H. Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytomedicinal sources of the herbal medicine Umckaloabo®. *Phytomedicine.* 2007;14:9-17.
7. Theisen LL, Muller CP. EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity *in vitro* and *in vivo*. *Antiviral Res.* 2012;94(2):147-56.
8. Busquets RM, Caballero-Rabasco MA, Velasco M, Lloreta J, García-Algar Ó. Discinesia ciliar primaria: criterios clínicos de indicación de estudio ultraestructural. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(3):99-104.
9. Gonzales R, Sande MA. Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med.* 2000;133(12):981-91.
10. Ficha técnica de KALOPA®, comprimidos recubiertos con película. Extracto de *Pelargonium sidoides* [Internet]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/71732/FichaTecnica\\_71732.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/71732/FichaTecnica_71732.html)
11. Ficha técnica de KALOPA®, gotas orales. Extracto de *Pelargonium sidoides* [Internet]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/71733/FichaTecnica\\_71733.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/71733/FichaTecnica_71733.html)
12. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Emerg Med.* 2001;37(6):720-7.
13. 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 Oslo Nor* 1992. 2010;99(4):537-43.
14. Kamin W, Ilyenko LI, Malek FA, Kieser M. Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: Randomized, controlled trial in children and adolescents. *Pediatr Int.* 2012;54(2):219-26.
15. Matthys H, Funk P. EPs 7630 improves acute bronchitic symptoms and shortens time to remission. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Planta Med.* 2008;74(6):686-92.
16. Matthys H, Heger M. Treatment of acute bronchitis with a liquid herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* (EPs 7630): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(2):323-31.
17. Chuchalin AG, Berman B, Lehmacher W. Treatment of Acute Bronchitis in Adults With a *Pelargonium Sidoides* Preparation (EPs® 7630): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *EXPLORE J Sci Heal.* 2005;1(6):437-45.
18. Matthys H, Eisebitt R, Seith B, Heger M. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. *Phytomedicine.* 2003;10:7-17.
19. Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E. *Pelargonium sidoides* for acute bronchitis: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2008;15(5):378-85.
20. Matthys H, Kamin W, Funk P, Heger M. *Pelargonium sidoides* preparation (EPs® 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. *Phytomedicine.* 2007;14, Supplement 1:69-73.
21. Matthys H, Heger M. EPs® 7630-solution – an effective therapeutic option in acute and exacerbating bronchitis. *Phytomedicine.* 2007;14, Supplement 1:65-8.
22. Haidvogel M, Heger M. Treatment effect and safety of EPs® 7630-solution in acute bronchitis in childhood: Report of a multicentre observational study. *Phytomedicine.* 2007;14:60-4.
23. Matthys H, Pliskevich DA, Bondarchuk OM, Malek FA, Tribanek M, Kieser M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of EPs 7630 in adults with COPD. *Respir Med.* 2013;107(5):691-701.
24. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology.* 2009;47(1):51.
25. Bereznoy VV, Riley DS, 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.
26. Kirk KM, Garbes Netto PG. Vigilância pós-comercialização do *Pelargonium sidoides* no tratamento das tonsilofaringites comunitárias agudas de origem presumidamente viral. *Rev Panam Infecto.* 2007;9(1):15-24.
27. 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? *Phytomedicine.* 2013;20(2):148-50.
28. Teschke R, Frenzel C, Schulze J, Eickhoff A. Spontaneous reports of primarily suspected herbal hepatotoxicity by *Pelargonium sidoides*: Was causality adequately ascertained? *Regul Toxicol Pharmacol.* 2012;63(1):1-9.