



**UMQUAN<sup>®</sup>**

Información Científica

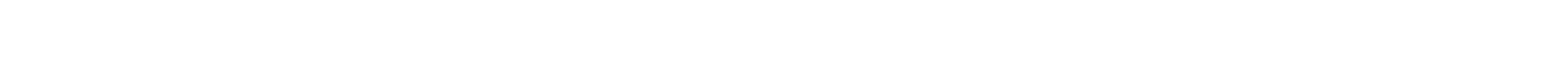
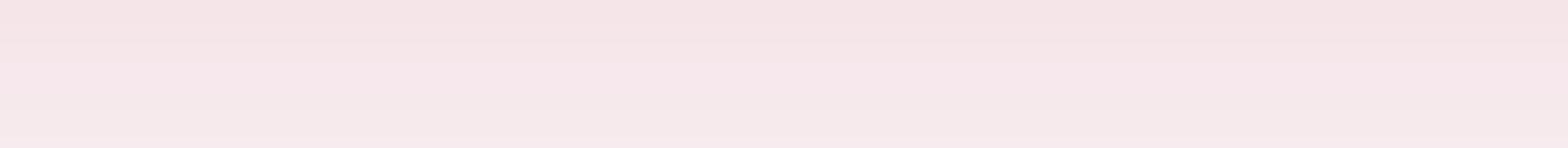




**UMQUAN**<sup>®</sup>  
Pelargonium sidoides

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA</b> .....	2
Composición .....	2
Indicaciones terapéuticas .....	2
Principios activos .....	2
Efectos farmacológicos de los constituyentes de Umquan <sup>®</sup> .....	3
Estudios de biología molecular realizados con los constituyentes de Umquan <sup>®</sup> .....	10
Mecanismo de acción integrado de los extractos de P. sidoides contenidos en Umquan <sup>®</sup> .....	11
<b>ESTUDIOS CLÍNICOS</b> .....	12
Umquan <sup>®</sup> : ¿Una alternativa terapéutica en la bronquitis aguda durante la infancia? .....	12
Bronquitis aguda durante la infancia .....	17
Umquan <sup>®</sup> en las afecciones respiratorias más frecuentes .....	25
Resumen y conclusiones .....	38
<b>INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR UMQUAN<sup>®</sup></b> .....	39
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	41



## INTRODUCCIÓN

**Umquan**<sup>®</sup> es un extracto de raíces del *Pelargonium sidoides*, de la familia de las gerináceas. La planta es originaria de Sudáfrica y desde hace muchos años sus extractos han demostrado tener propiedades terapéuticas importantes en los humanos, sobre todo en los procesos infecciosos de las vías respiratorias de etiología viral y en aquellos pacientes en los que existe el riesgo de una infección bacteriana sobreagregada.

Recientes investigaciones realizadas en Europa, han dado a conocer algunos de los compuestos químicos, principios activos y probables mecanismos de acción del *Pelargonium sidoides* en los procesos infecciosos de las vías respiratorias.<sup>14</sup> Los principios activos de **Umquan**<sup>®</sup> han demostrado tener propiedades que aceleran la respuesta de la inmunidad innata y una probable participación en la inmunidad adquirida, lo que conduce a un efecto antiviral y de protección celular. Por otra parte, diversas investigaciones publicadas en la literatura internacional, también han puesto de manifiesto los efectos bacteriostáticos de algunos de los componentes del *Pelargonium sidoides*.

En resumen y con base en las investigaciones realizadas con los principios activos identificados del *Pelargonium sidoides*, han quedado demostrados in vitro e in vivo los siguientes efectos farmacológicos de los constituyentes de **Umquan**<sup>®</sup>:

- Actividad antiviral indirecta
- Actividad citoprotectora
- Actividad bacteriostática moderada

Estos comprobados hallazgos farmacológicos de **Umquan**<sup>®</sup>, constituyen una base científica que demuestra la racionalidad y efectividad del uso del compuesto en los procesos infecciosos de las vías respiratorias altas y bajas.



**UMQUAN**<sup>®</sup>

Pelargonium sidoides

## INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

### Composición

Cada 1 ml (aprox. 1 g) contiene extracto etanólico de raíces de Pelargonium sidoides 0.8 g., Exc. c.s.  
Cada ml equivale aproximadamente a 21 gotas.

### Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de las infecciones agudas de etiología viral de las vías respiratorias, como:

- Resfriado común.
- Gripe.
- Faringoamigdalitis.
- Laringotraqueítis.
- Bronquitis.
- Rinosinusitis.

Contribuye a prevenir sobre-infecciones bacterianas en enfermedades virales.

### Principios activos

Los principios activos más importantes contenidos en **Umquan**<sup>®</sup> (Pelargonium sidoides) y a los que se les atribuyen las propiedades catalizadoras estimulantes de la inmunidad innata y las propiedades antiinfecciosas, son los derivados cumarínicos, compuestos fenólicos y taninos del tipo de proantocianidinas.

Cumarinas contenidas en **Umquan**<sup>®</sup>:

- 7-Hidroxi-6-metoxicumarina
- 5,6,7-Trimetoxicumarina
- 7-Hidroxi-5,6-Dimetoxicumarina
- 7-Acetoxi-5,6-Dimetoxicumarina
- 6,8-Dihidroxi-7-metoxicumarina
- 6,7,8-Trimetoxicumarina
- 5,6,7,8-Tetrametoxicumarina
- 6,8-Dihidroxi-5,7-dimetoxicumarina
- 5,7-Dimetoxicumarina-7-sulfato
- 8-Hidroxi-5,7-Dimetoxicumarina-6-sulfato
- 8-Hidroxi-5,7-Dimetoxicumarina-8-sulfato





**UMQUAN**<sup>®</sup>

Pelargonium sidoides

Derivados fenólicos contenidos en **Umquan**<sup>®</sup>:

- Ácido gálico
- Metil éster del ácido gálico

Flavonoides contenidos en **Umquan**<sup>®</sup>:

- Quercetina

Flavan-3-oles monómeros (precursores de la prontocianidina) contenidos en **Umquan**<sup>®</sup>:

- Afzelequina
- Catequina
- Galocotequina

Otros constituyentes importantes contenidos en **Umquan**<sup>®</sup>:

- Etil acetato
- N-butanol
- Escopoletina

## **Efectos farmacológicos de los constituyentes de Umquan<sup>®</sup>**

### **Actividad antibacteriana in vitro del P. sidoides**

En las pruebas de laboratorio, el cumarínico umckalin y 6,8-dihidroxi-5,7-dimetoxicumarínico, así como el metil éster del ácido gálico, demostraron tener propiedades bacteriostáticas moderadas con niveles de CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) de 200 a 500 µg/ml y para el caso del metil éster del ácido gálico se requirieron concentraciones de 1.000 µg/ml para inhibir al *Streptococcus pneumoniae*.

Estudios experimentales con diversas bacterias Gram positivas, como: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus β*-hemolítico y bacterias Gram negativas como: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*; han demostrado que para la mayoría de estos patógenos, que se encuentran asociados con los procesos infecciosos del tracto respiratorio alto y bajo, se requiere de una CIM para el total del extracto de la raíz de *Pelargonium sidoides* de 5 a 7,5 mg/ml.<sup>1,2,7,9</sup>

Por otra parte, se sabe que con algunos de los constituyentes del *P. sidoides*, como el etil acetato y n-butanol, la CIM alcanzada fue entre 0,6 y 1,2 mg/ml, y se detectó que estas concentraciones eran suficientes para la obtención del efecto bacteriostático, aun en cepas resistentes de *St. aureus*.





**UMQUAN**<sup>®</sup>

Pelargonium sidoides

## **Umquan<sup>®</sup> induce la liberación del óxido nítrico (ON) en macrófagos**

Inicialmente las comprobadas actividades bacteriostáticas moderadas in vitro de **Umquan<sup>®</sup>**, no podían explicar adecuadamente la documentada eficacia terapéutica del medicamento, pues como se sabe, la mayoría de los procesos infecciosos del tracto respiratorio alto y bajo, frecuentemente son de etiología viral y secundariamente puede sobreagregarse una infección bacteriana como consecuencia del debilitamiento del sistema inmunitario. Ello incitó el desarrollo de diversas investigaciones enfocadas a tratar de aclarar la posible participación de los componentes del P. sidoides en la activación del sistema inmune.

Los macrófagos juegan un papel muy importante como elementos del sistema de defensa inmunitario, son capaces de provocar una serie de reacciones encaminadas a defender a nuestro organismo.

En la actualidad se sabe que los fagocitos pueden propiciar la destrucción bacteriana mediante la producción de una serie de sustancias tóxicas, como algunas especies de oxígeno reactivo ( $O_2^-$ ) y de óxido nítrico (ON).

Por otra parte, también se sabe que los macrófagos, en una compleja interacción con los monocitos, secretan cierto tipo de citoquinas que activan otras células del sistema de defensa del organismo. De esta forma, favorecen la producción de anticuerpos e inhiben la replicación viral.

Kolodziej y colaboradores en modelos de experimentación celular, utilizaron macrófagos previamente infectados con Leishmaniae para evaluar los efectos de los constituyentes de P. sidoides sobre la inducción del óxido nítrico (ON) intracelular y la liberación de citoquinas como un mecanismo de defensa ante la infección.<sup>1,6,7</sup>

Para evaluar el efecto inductor del óxido nítrico (ON) sobre los macrófagos infectados, se utilizaron los siguientes constituyentes del P. sidoides:

- 6,8-hidroxi-5,7-metoxicumarina
- Umckalin
- Ácido gálico
- Metil galato
- Escopoletina





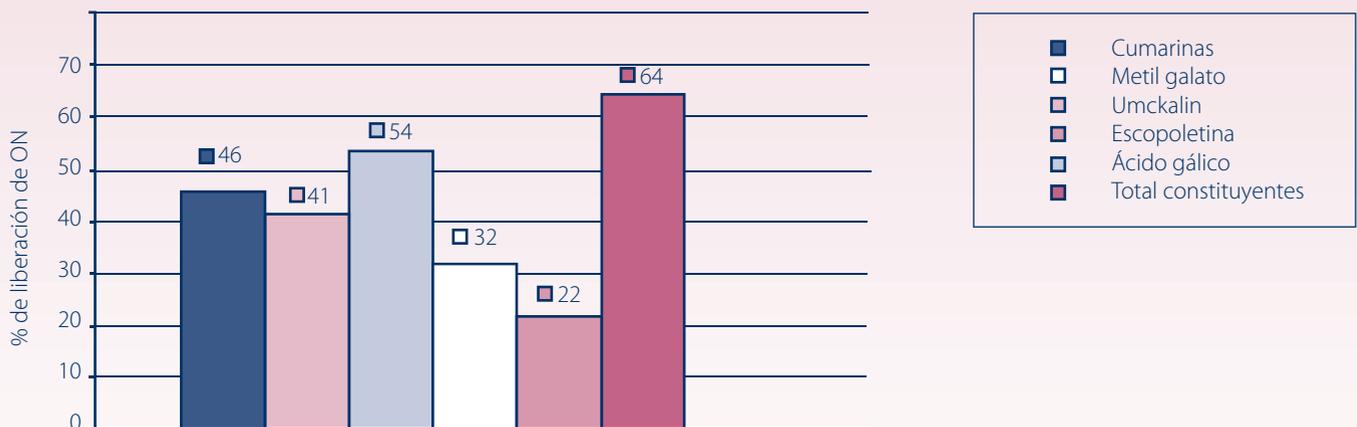
**UMQUAN**<sup>®</sup>

Pelargonium sidoides

En la primera prueba se evaluó el incremento de producción del óxido nítrico (ON) en los macrófagos parasitados versus los macrófagos parasitados e impregnados con los constituyentes de **Umquan**<sup>®</sup>. Se constató que los principios activos de **Umquan**<sup>®</sup> analizados, muestran diferentes potenciales para incrementar la producción de óxido nítrico (ON) durante el transcurso de las primeras 72 horas (Gráfica 1).

### Gráfica 1

Inducción de óxido nítrico con la administración de Umquan<sup>®</sup> en macrófagos infectados



El rango de incremento de las concentraciones de óxido nítrico (ON) dentro del macrófago infectado e impregnado con los diferentes principios activos analizados de **Umquan**<sup>®</sup> fue entre un 22% y un 54% en comparación con los grupos testigos.

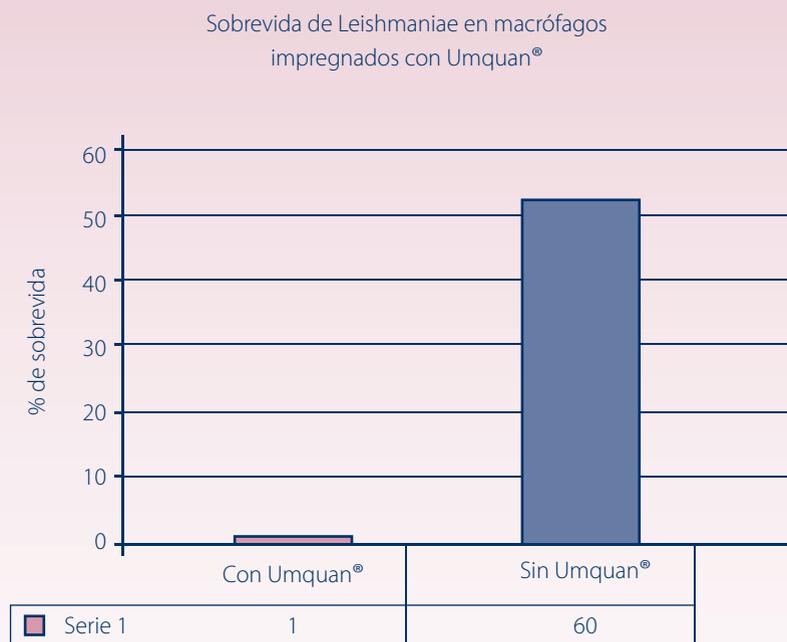
Con la finalidad de corroborar el potencial inductor de los diversos constituyentes de **Umquan**<sup>®</sup>, se procedió a determinar la cantidad de microorganismos de Leishmaniae intracelular que se encontraban vivos en el interior de los macrófagos impregnados con las sustancias de prueba y se comparó con los macrófagos parasitados que no se habían impregnado con los constituyentes de **Umquan**<sup>®</sup>.

Los hallazgos fueron los siguientes: la tasa de supervivencia de Leishmaniae intracelular en los macrófagos impregnados con **Umquan**<sup>®</sup> fue solamente del 1% y en los macrófagos que no fueron impregnados con **Umquan**<sup>®</sup> fue del 60% (Gráfica 2).





## Gráfica 2



De todos los componentes analizados, el más potente inductor de la liberación del óxido nítrico (ON) es el ácido gálico, que incrementó la síntesis y liberación del óxido nítrico (ON) dentro del macrófago en un 54%.

Para el caso de las cumarinas estudiadas, la tasa de sobrevivida intracelular de Leishmaniae se redujo entre un 20% y 50%, y para el total de los constituyentes analizados de extracto de *P. sidoides* se redujo la sobrevivida de las células parasitadas en un 64%.

De lo anterior se deduce que los diversos componentes analizados de **Umquan®** pueden tener un efecto farmacológico aditivo o sinérgico que favorece la inducción y liberación del óxido nítrico (ON) dentro del macrófago, esto a su vez, se traduce en un mayor potencial del macrófago para destruir a los microorganismos.

Estos hallazgos dan a conocer el importante papel que juega el óxido nítrico (ON) como molécula microbicida y aclaran la participación de los constituyentes de **Umquan®** como inductores de la liberación del óxido nítrico (ON) en los macrófagos, considerados como las células de primera línea del sistema de defensa inmunitario.





### Inducción del TNF (Factor de Necrosis Tumoral) tras la impregnación con algunos de los constituyentes de Umquan<sup>®</sup>

Como se sabe, la inducción y liberación de citoquinas, es un componente importante en el sistema de defensa del organismo ante un proceso infeccioso; este sistema es totalmente independiente de los efectos citolíticos que ejerce el óxido nítrico (ON) sobre las células parasitadas.

También es sabido que el TNF (Factor de Necrosis Tumoral) es una citoquina que tiene su origen en los macrófagos y monocitos. Algunos de sus efectos directos e indirectos son:

#### TNF- $\alpha$

Induce a través de la IL-1 la activación de los linfocitos.

Induce la producción de IL-6, favoreciendo la producción de inmunoglobulinas.

Tiene un efecto citotóxico / citostático.

Favorece la secreción de IFN- $\gamma$  que activa a los macrófagos e incrementa la actividad de las células asesinas naturales (NK).

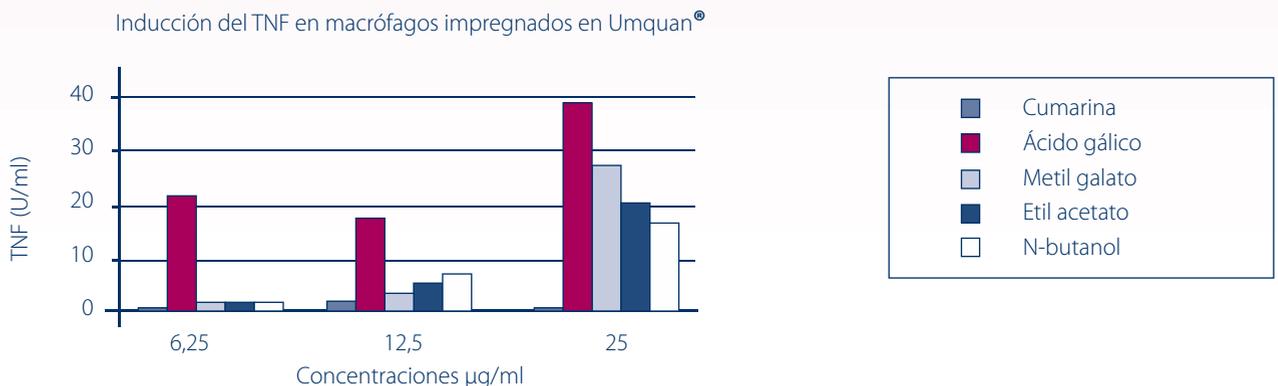
Estimula la proliferación y diferenciación de las células B, favoreciendo la respuesta inmune.

#### TNF- $\beta$

Se origina a partir de las células T y su principal efecto es citotóxico.

Estudios de laboratorio realizados con macrófagos impregnados con diferentes concentraciones de **Umquan<sup>®</sup>**, lograron demostrar el potencial inductor del TNF (Factor de Necrosis Tumoral) de los diversos constituyentes del Pelargonium sidoides (Gráfica 3).<sup>1, 2, 6</sup>

### Gráfica 3



Es importante hacer notar que a partir de las concentraciones de 6,25 µg/ml, quedó demostrado el potencial de inducción del TNF, principalmente para el ácido gálico y en concentraciones más altas para el metil éster del ácido gálico (metil galato).

En el caso de las cumarinas, también quedó demostrado que éstas tienen un débil efecto inductor del TNF.

En contraste con las cumarinas, en el metil galato, las fracciones del etil acetato y n-butanol, demostraron tener un efecto inductor del TNF relativamente potente.

Con lo anterior se concluye que, de los constituyentes analizados de **Umquan**<sup>®</sup>, el más potente inductor del TNF es el ácido gálico, después el metil éster del ácido gálico y con una potencia inductora moderada se encuentran el etil acetato y el n-butanol. Se le puede atribuir a estas sustancias el importante papel que tiene **Umquan**<sup>®</sup> en la inducción de la respuesta inmune.

### **Efecto citoprotector inducido por los constituyentes de Umquan<sup>®</sup>**

Para evaluar el efecto citoprotector por medio del interferón inducido por los constituyentes de **Umquan**<sup>®</sup> en macrófagos, fue usado un modelo de fibroblasto / virus de encefalomiocarditis (EMCV).<sup>1,2,6</sup>

En este modelo de prueba, los macrófagos primero fueron pre-incubados con las sustancias de prueba de **Umquan**<sup>®</sup> y el líquido sobrenadante con el interferón inducido por los macrófagos, fue trasladado a fibroblastos murinos sensibles al interferón de la línea celular L-929. Posteriormente, los fibroblastos fueron infectados con una suspensión de virus de encefalomiocarditis (EMCV).

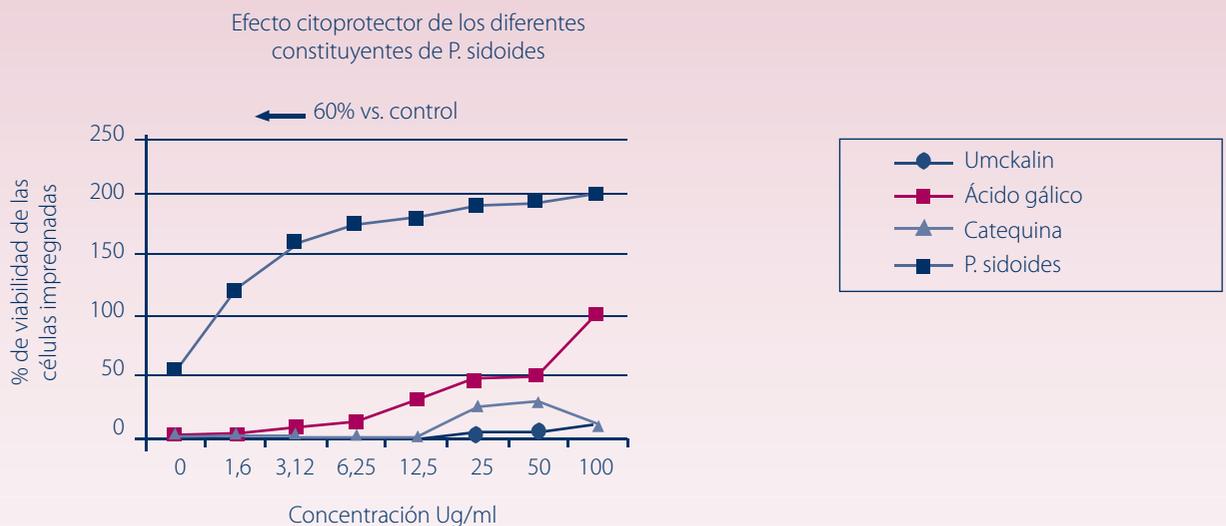
En este modelo de experimentación, las células que no fueron suficientemente protegidas fueron destruidas tras la exposición viral.

La viabilidad de los fibroblastos fue evaluada por espectrofotometría, después de teñirse los fibroblastos con cristal violeta. Los resultados son expresados como porcentaje de viabilidad relativa de los fibroblastos en base al cálculo de interferón de referencia del grupo control.

En la Gráfica 4 se muestran los porcentajes de viabilidad de los fibroblastos impregnados con los diferentes constituyentes de **Umquan**<sup>®</sup> y el efecto citoprotector para el total del Pelargonium sidoides.



**Gráfica 4**



La Gráfica 4 nos muestra el efecto citoprotector de los diferentes constituyentes del P. sidoides en fibroblastos pre-incubados con los sobrenadantes de macrófagos expuestos a los constituyentes de **Umquan**<sup>®</sup>, inducción de IFN mediante las sustancias de prueba del extracto, y posteriormente infectados con virus encefalomiocarditis (EMCV).

En el modelo de fibroblasto / virus de encefalomiocarditis (EMCV) empleado para demostrar los efectos citoprotectores de los constituyentes de **Umquan**<sup>®</sup>, la mayoría de las cumarinas analizadas, mostraron tener efectos citoprotectores moderados a través de la inducción de IFN (20% a 30%) y con el ácido gálico fue observada una significativa citoprotección en concentraciones de 100 g/ml.

Un marcado efecto citoprotector fue evidente con el total de los constituyentes analizados del P. sidoides, a la concentración de 0,8 g/ml, cifra en que la viabilidad de los fibroblastos alcanzó un 60% en comparación con el grupo control.

Estas observaciones ponen de manifiesto la protección de los efectos del interferón inducidos por el total de los constituyentes del P. sidoides. Como pudo demostrarse en el modelo de experimentación, el total de los constituyentes analizados del P. sidoides rebasa el efecto citoprotector de cada uno de los constituyentes por separado, por lo que es de esperarse un posible efecto sinérgico entre los constituyentes, o bien, que éste se deba a la actividad de agentes de los constituyentes del P. sidoides aún no identificados.

## Estudios de biología molecular realizados con los constituyentes de Umquan<sup>®</sup>

Además de las pruebas biológicas funcionales, recientemente también se han utilizado métodos de biología molecular, con la finalidad de definir y observar la inducción de citoquinas con mayor precisión. Esto se realiza a través de la expresión de la citoquina RNAm, la cual puede ser evaluada con relativa facilidad y rapidez por medio de la reacción en cadena de la reversión de la polimerasa transcriptasa (RT, PCR).<sup>1,2,6</sup>

En experimentos realizados con el ácido gálico como un potente inductor del IFN y evaluados con esta prueba, se encontraron los siguientes resultados:

Las transcripciones del TNF fueron claramente detectables en cada célula RAW (una línea celular como la de los macrófagos murinos) estimulada (LPS o ácido gálico) e infectada y no infectada con carga viral.

Después de 2 horas, también se encontró presente la transcripción de IL-1, IL-12, iNOS, IFN y, al menos temporalmente, IL-18.

La IL-10, como una señal tardía que indica que se ha detenido la función inmunomoduladora, fue detectada hasta después de 6 a 8 horas. En contraste, la ausencia de IL-10 en una fase inicial, se correlaciona con la producción tiempo-dependiente de citoquinas en la defensa celular contra la infección.

Estos hallazgos comprueban (al menos para el ácido gálico) que las citoquinas son inducidas molecular y biológicamente a nivel de las transcriptasas.

Actualmente todos los constituyentes del P. sidoides están siendo estudiados en términos de expresión de citoquinas por promedios de análisis de RT PCR.

Con base en los hallazgos encontrados sobre los efectos farmacológicos de los diversos constituyentes de **Umquan**<sup>®</sup>, quedan demostrados los siguientes efectos que fundamentan su eficacia en los procesos infecciosos del tracto respiratorio:

Marcados efectos inmunomoduladores que son de gran importancia, en particular, para las infecciones virales.

Potente efecto inductor de la liberación del óxido nítrico (ON) en los macrófagos, que se traduce en un incremento del potencial del macrófago para destruir cierto tipo de antígenos.

Moderado efecto bacteriostático totalmente independiente de la vía del óxido nítrico.

Estos resultados constituyen una explicación científica para documentar la eficacia terapéutica del extracto de Pelargonium sidoides (extracto EPs 7630) en los procesos infecciosos del tracto respiratorio alto y bajo.





**UMQUAN**<sup>®</sup>

Pelargonium sidoides

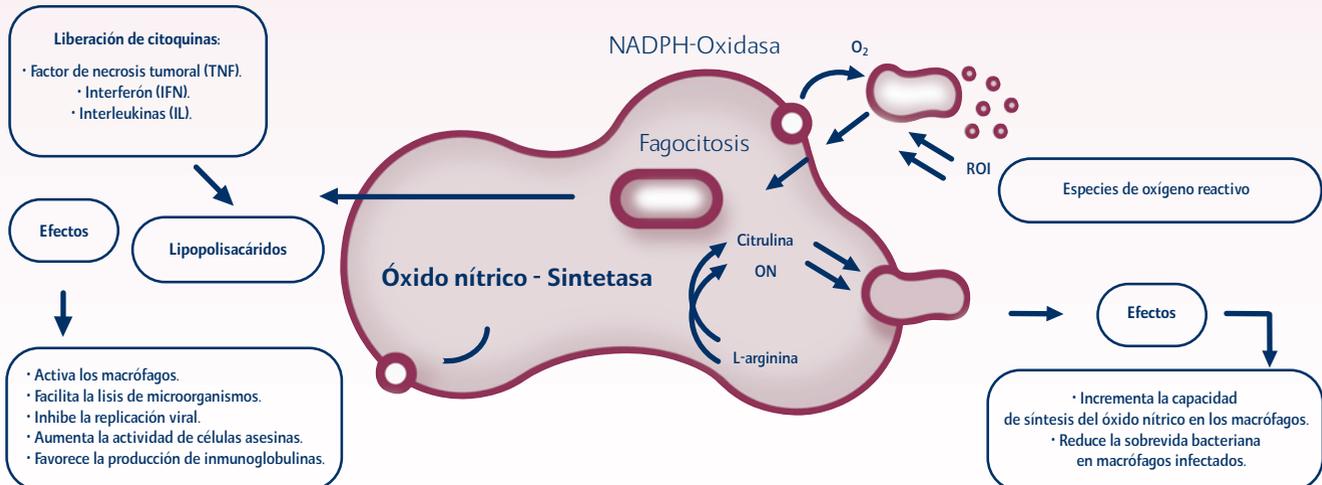
Mecanismo de acción integrado de los extractos de *P. sidoides* contenidos en **Umquan**<sup>®</sup>

## Umquan<sup>®</sup>

Hidroxicumarinas, ácido gálico, metil galato, etil acetato, n-butanol

Inducción de citoquinas

Activación de la vía del óxido nítrico





**UMQUAN**<sup>®</sup>  
Pelargonium sidoides

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Umquan<sup>®</sup>: ¿Una alternativa terapéutica en la bronquitis aguda durante la infancia?

L. Dome / R. R. Schuster, Phytotherapie 1995.<sup>3</sup>

#### Resumen

En un estudio multicéntrico abierto se administró tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup> en 259 niños con edad máxima de 12 años, que presentaban bronquitis crónica, o bien, una exacerbación aguda de la bronquitis crónica. Por medio de una escala de clasificación verbal de 5 niveles, se calificaron los síntomas de tos, expectoración, disnea, estertores y dolor torácico. Asimismo se determinó, durante el transcurso del tratamiento, la presencia de molestias generales como la falta de apetito, vómito, diarrea, dolor de cabeza y fiebre. La duración del tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup> fue en promedio de 13 ± 6 días. Tras concluir el tratamiento, todos los síntomas individuales mostraron índices superiores al 80% de remisión o mejoría significativa. El tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup> fue muy bien tolerado en el 96,5% de los casos. Conclusión: **Umquan**<sup>®</sup>, en la práctica pediátrica, representa una alternativa terapéutica de elección para la bronquitis aguda.

#### Pacientes y metodología

La investigación se realizó en 53 consultorios pediátricos durante el período de octubre de 1993 a enero de 1994. Se incluyeron 259 niños con bronquitis aguda o exacerbación aguda de la bronquitis crónica. Los niños que al inicio de la terapia requirieron de un tratamiento con antibióticos, fueron excluidos del protocolo. Junto con los datos anamnésticos, se documentaron en el registro basal los datos de infecciones en vías aéreas superiores, tales como sinusitis, rinitis, faringitis o traqueítis, así como el uso de medicación concomitante, interacciones medicamentosas o no medicamentosas, duración de la enfermedad y la terapéutica previamente utilizada (Tabla 1).

Las citas de control se llevaron a cabo a los 7 y 14 días de haber iniciado la terapéutica. La dosificación recomendada de **Umquan**<sup>®</sup> se ajustó en base a la edad de los pacientes de la siguiente forma:

Niños hasta los 2 años de edad, 5 gotas 3 veces al día.

De 2 a 6 años, 10 gotas 3 veces al día.

De 6 a 12 años, 20 gotas 3 veces al día.

Durante todo el período de observación, los familiares del enfermo llevaron un registro en el cual evaluaron diariamente y conforme a su intensidad, los siguientes síntomas: fiebre, tos con expectoración, número de accesos de tos por día, vómitos, diarrea, falta de apetito o sed, cefalea, dolor de garganta y de articulaciones. Asimismo se registró la frecuencia de administración diaria del medicamento.



Los parámetros de estudio para la evaluación de la eficacia de **Umquan**<sup>®</sup> consistieron en la evolución observada en la clasificación total de los 5 síntomas individuales de tos, expectoración, disnea, estertores y dolor torácico, cuya intensidad fue valorada por el médico por medio de una escala de clasificación de 5 niveles (0 = "ausentes" hasta 5 = "altamente molestos"), al inicio de la terapia y durante las dos citas de control. Por otra parte, se efectuó un dictamen global de la eficacia terapéutica, tanto por el médico como por el paciente y/o sus familiares, por medio de una escala de clasificación de cinco niveles (0 = "sin molestias" hasta 5 = "empeoramiento"). La evaluación de la tolerabilidad fue realizada tanto por el médico como por los pacientes / familiares, con una calificación desde "muy buena" hasta "no satisfactoria", tomando en consideración especial los efectos no deseados que se pudieran presentar eventualmente.

La interpretación estadística se realizó con apoyo de procedimientos descriptivos en el Instituto de Estadística Numérica en Colonia, Alemania. Todas las hojas de control de los pacientes que participaron en la investigación, fueron incluidas en el análisis estadístico.

## Resultados

De los 259 niños, 146 fueron varones (56,4%) y 110 mujeres (42,5%). 83 niños (32%) con una edad de hasta 2 años, 112 niños (43,2%) entre 2 y 6 años, y 64 niños (24,7%) entre 6 y 12 años.

205 niños (79,2%) fueron diagnosticados con bronquitis aguda y 51 (19,7%) tuvieron exacerbación aguda de una bronquitis crónica. En el 42,5% de los casos (110/259) la evolución del padecimiento se encontraba < 2 días de duración y en el 56,7% de los casos (147/259) > 2 días de duración.

Como infecciones concomitantes se mencionaron: rinitis (82,2%), faringitis (50,6%), sinusitis (17,4%), traqueítis (19,7%) y otitis media (8,8%). En el 80,3% de los casos se trató de una etiología viral, en el 28,6% bacteriana y en el 8,9% un componente alérgico (Tabla 1). El uso de tratamientos previos fue reportado en 69 casos (26,6%), especialmente con antitusígenos y expectorantes.

La duración del tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup> fue aproximadamente de  $13 \pm 6$  días (promedio 14). En el 50,2% de los casos ( $n = 130$ ) se prescribieron medidas de apoyo, sobre todo compresas en el pecho, cuello o piernas, así como también inhalaciones. Con respecto al uso de medicación concomitante con efecto sobre las vías respiratorias, se reportó dicho uso en el 32,8% de los casos ( $n = 85$ ). De acuerdo con lo anterior, se administraron antibióticos en 2 de los pacientes, antitusígenos o expectorantes en 56 pacientes (21,6%), vasoconstrictores nasales en 27 pacientes (10,4%) y broncodilatadores / antiasmáticos en 16 pacientes (6,2%).

**Tabla 1:** Datos anamnésticos de la población estudiada

	Cantidad % de pacientes		Cantidad % de pacientes
<b>SEXO</b>		<b>Duración del padecimiento antes de iniciar la terapia</b>	
Masculino	146 (56,4%)	≤ 2 días	110 (42,5%)
Femenino	110 (42,5%)	> 2 días	147 (56,7%)
<b>EDAD</b>		<b>Etiología</b>	
0-2	83 (32,0%)	Viral	208 (80,3%)
2-6	112 (43,2%)	Bacteriana	74 (28,6%)
6-12	64 (24,7%)	Alérgica	23 (8,9%)
<b>DIAGNÓSTICO</b>		<b>Enfermedades concomitantes</b>	
Bronquitis aguda	205 (79,2%)	Rinitis	213 (82,2%)
Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica	51 (19,7%)	Sinusitis	45 (17,4%)
		Faringitis	131 (50,8%)
		Traqueítis	51 (19,7%)
		Otitis media	23 (8,8%)

Antes del inicio de la terapia, la clasificación total de los síntomas individuales: tos, expectoración, disnea, estertores y dolor torácico, estaban situados en una media de  $6,0 \pm 2,9$  puntos, durante el transcurso de los 7 primeros días del tratamiento, esta puntuación disminuyó hasta  $3,7 \pm 3,8$  y en la última revisión hasta  $2,3 \pm 2,8$  puntos. El índice de remisión o de restablecimiento de los síntomas individuales fue mayor del 80% (Gráfica 5).





## Gráfica 5

Remisión y mejoría de los síntomas de bronquitis aguda en pacientes pediátricos tratados con Umquan<sup>®</sup> (n = 259)



En el libro de registro diario de síntomas de los pacientes se registró un índice entre remisión y mejoría del 80% de las siguientes molestias clínicas: accesos de tos por día, cefalea, dolor de garganta y de articulaciones. El vómito, la diarrea, la falta de apetito y sed, se redujeron durante el mismo período entre un 60% y un 80%.

La evaluación final del efecto terapéutico emitido por el médico y el paciente / familiares, coincidió significativamente; los resultados se muestran en la Gráfica 6.



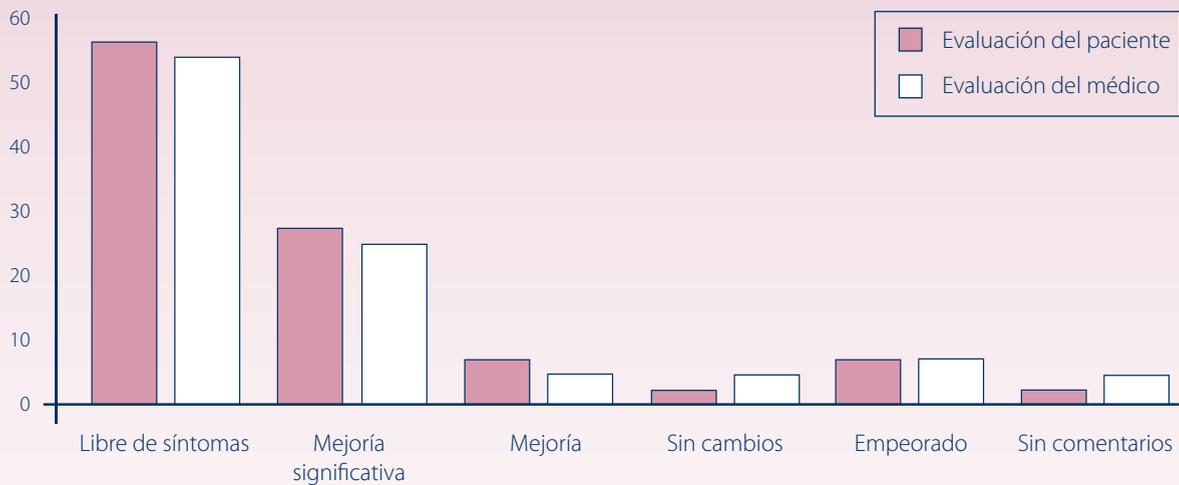


**UMQUAN**<sup>®</sup>

Pelargonium sidoides

### Gráfica 6

% pacientes



En la Gráfica 6 vemos la evaluación de la eficacia terapéutica por el médico tratante y el paciente (familiares) después del tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup> en 259 niños con bronquitis aguda o con exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

En la evaluación final de la tolerabilidad de **Umquan**<sup>®</sup> emitida por el médico, se registró que en el 96,5% de los casos (n = 250) el medicamento resultó ser "muy inocuo" o "bueno". La opinión de los pacientes o de los familiares, nuevamente coincidió en un alto grado con la opinión del médico tratante.

En relación a los eventos adversos, éstos se reportaron únicamente en 6/259 niños (2,3%), y fueron documentados como leves y moderados.

En un paciente empeoró el cuadro clínico y en otro no hubo respuesta a la terapia, en ambos casos, hubo necesidad de administrar tratamiento adicional con antibióticos. Otro paciente recayó y presentó fiebre, por lo que también fue necesario administrarle antibiótico.

Dos pacientes presentaron disnea de corta duración y un paciente exantema leve con diarrea y ligeros dolores abdominales.

En los primeros dos casos desaparecieron las molestias sin medidas terapéuticas adicionales, tras haber suspendido **Umquan**<sup>®</sup>, por lo que se consideró como probable una relación causal con la medicación del estudio. En el niño que presentó ligeros dolores abdominales se continuó con el tratamiento de **Umquan**<sup>®</sup> durante 9 días más.



## Conclusiones

- **Umquan**<sup>®</sup> en la práctica diaria es una alternativa valiosa para el tratamiento de los pacientes pediátricos con bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica.
- **Umquan**<sup>®</sup> favorece la remisión en más de un 80% de los síntomas aislados de bronquitis aguda tales como: tos, expectoración, disnea, estertores y dolor torácico.
- **Umquan**<sup>®</sup> controla, durante los tres primeros días de tratamiento en más del 80% de los casos, los síntomas subjetivos de cefalea, dolor de garganta y de articulaciones.
- **Umquan**<sup>®</sup> en los pacientes pediátricos con bronquitis aguda de etiología viral, acelera el proceso de curación y previene la sobreinfección bacteriana.
- **Umquan**<sup>®</sup> reduce la necesidad de administración de antibióticos.
- **Umquan**<sup>®</sup> puede ser coadministrado con antibióticos en los casos de bronquitis aguda con sobreinfección bacteriana.
- **Umquan**<sup>®</sup> por su buena tolerabilidad en pacientes pediátricos con bronquitis aguda, es un tratamiento especialmente apropiado.
- **Umquan**<sup>®</sup> es un tratamiento eficaz y bien tolerado en pacientes pediátricos con bronquitis aguda.

## Bronquitis aguda durante la infancia

Estudio multicéntrico para evaluar la eficacia y tolerabilidad de **Umquan**<sup>®</sup>

M. Haidvogel / R. Schuster, Z. Phytotherapie 1996.<sup>4</sup>

### Resumen

**Umquan**<sup>®</sup> es un extracto en base de alcohol de las raíces del *P. sidoides* DC. Por su efecto antiinfeccioso, ha sido utilizado exitosamente desde hace algunos años como tratamiento para las infecciones de las vías respiratorias altas y bajas. El objetivo del presente estudio multicéntrico, abierto y observacional, fue investigar la eficacia y tolerabilidad de **Umquan**<sup>®</sup> en el tratamiento de la bronquitis aguda, en 742 niños con edades entre 0 y 12 años (promedio  $4 \pm 3$ ).

El tratamiento máximo de 2 semanas con **Umquan**<sup>®</sup> produjo en el 90,2% de los niños una remisión completa o restablecimiento evidente de las molestias. Se redujo la elevada puntuación objetiva de los síntomas bronquiales de  $6,0 \pm 3,0$  puntos a  $1,4 \pm 2,1$  ( $p < 0,0001$ ). De manera similar, se redujo también la cantidad de niños con los inconvenientes de falta de apetito, vómito, diarrea, dolor de cabeza y fiebre. Los síntomas clínicos acompañantes mejoraron en promedio dentro de los tres primeros días del tratamiento. En vista del efecto terapéutico obtenido, los médicos que participaron en el estudio prescribirían **Umquan**<sup>®</sup> en una segunda ocasión, en el 97,2% de los casos.

La tolerabilidad de **Umquan**<sup>®</sup> fue evaluada con la más alta puntuación por el 94,9% de los médicos del estudio. Los efectos no deseados, con una relación posible o probable con la medicación de prueba, se presentaron únicamente en el 1,1% de los casos (8 pacientes). El índice de efectos secundarios es extremadamente bajo; la elevada eficacia y el rápido inicio del efecto, hacen que **Umquan**<sup>®</sup> sea un recurso muy valioso en la práctica clínica pediátrica para el tratamiento de la bronquitis aguda. La alta aceptación gustativa favorece el apego al tratamiento y contribuye predominantemente con la eficacia del medicamento.

### **Pacientes y metodología**

El estudio se llevó a cabo desde octubre de 1993 hasta febrero de 1995, en un total de 158 centros hospitalarios de Alemania, bajo la dirección científica del Instituto Ludwig Boltzmann, en Graz, Austria.

La población del estudio fueron niños con edades de entre 0 y 12 años, quienes padecían de bronquitis aguda o exacerbación aguda de una bronquitis crónica, con afecciones asociadas de sinusitis, rinitis, faringitis y traqueítis. Los criterios de exclusión fueron el uso de un tratamiento antibiótico previo al inicio de la terapia, hepatopatías conocidas o alteraciones de la coagulación sanguínea, ya que en base al contenido de los derivados de la cumarina se recomienda cuidado cuando existe la tendencia hacia un aumento de la coagulación sanguínea, o al ingerir preparados anticoagulantes derivados de la warfarina.

La dosificación del **Umquan**<sup>®</sup> se ajustó según la edad. Los niños de hasta 2 años recibieron 5 gotas 3 veces al día, de 2 a 6 años, 10 gotas 3 veces al día y los mayores de 6 años, 20 gotas 3 veces al día. Las dosis fueron administradas antes de cada alimento con un poco de líquido. El tratamiento fue administrado por un máximo de 2 semanas. Las molestias subjetivas, enfermedades asociadas, medicación concomitante y medidas no medicamentosas, fueron registradas tanto en las revisiones de ingreso como en las revisiones de control después de 7 y 14 días.

Debido a que el estudio observacional debería reflejar las condiciones reales en la práctica clínica, se valoró la velocidad de sedimentación globular y la cuenta de leucocitos, especialmente en los casos de sospecha de infección bacteriana. Durante el período total de observación, los padres llevaron un diario con indicaciones de dosificación y anotaban todo lo relacionado con las molestias subjetivas.



La eficacia terapéutica se evaluó con base a la modificación de cinco síntomas. El principal parámetro para evaluar la eficacia del **Umquan**<sup>®</sup> fue la alteración de la calificación total de los cinco síntomas calificados en forma individual:

- Tos
- Expectoración
- Disnea
- Estertores
- Dolor torácico

La intensidad de estos síntomas fue evaluada por el médico tratante en cada una de las fechas determinadas en el protocolo, mediante una escala de clasificación verbal de 5 niveles, en donde 0 = "ausencia del síntoma" y 4 = "síntoma altamente pronunciado". Además se llevó a cabo una evaluación global de la eficacia terapéutica tanto por el médico como el paciente / padres al final del tratamiento, por medio de una escala a cinco niveles de valores, en donde 0 = "sin molestias" y 4 = "empeorado".

La evaluación de la tolerabilidad se hizo en base a la documentación de los eventos adversos registrados tanto por el médico como por el paciente / familiares. Para ello se utilizó una escala de 4 niveles en donde 0 = "muy buena" y 3 = "no satisfactoria".

La evaluación de los resultados se efectuó con ayuda de métodos estadísticos descriptivos, por medio del programa SPSS 4,0 (Statistical Package for the Social Sciences), en el Instituto para Estadística Numérica en Colonia, Alemania.

## Resultados

### Datos principales de los pacientes

Se registraron los datos de un total de 742 niños, de los cuales 337 fueron mujeres y 388 varones (17 sin especificación), con edades de  $4 \pm 3$  años y la siguiente distribución de edades: 237 niños de 0 a 2 años (32%), 321 de 2 a 6 años (43%) y 168 mayores de 6 años (23%). El estado nutricional se reportó como normal en el 88,2% de los pacientes, obesidad en el 7,3% y desnutrición en el 4,5%.

619 niños (83,4%) presentaban bronquitis aguda y 106 (14,3%) exacerbación aguda de una bronquitis crónica, con cuatro recaídas por año en promedio. En el 93,3% de los pacientes se presentaron afecciones típicas y muchas veces, infecciones múltiples acompañantes, en su mayoría rinitis (79,2%), seguida por faringitis (44,5%), traqueitis (19,0%) y sinusitis (15,6%).

La evolución de la bronquitis se registró con 1 a 2 días en el 35,4% de los casos, de 2 a 7 días en el 38,4% de los casos y más de una semana en el 24,8% de los pacientes.



La duración del tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup> fue en promedio de 14 días. La aceptación de los pacientes en base al cumplimiento de las dosis prescritas de **Umquan**<sup>®</sup>, fue reportada en el 98,7% de los casos como "muy buena" o "satisfactoria".

384 pacientes (51,8%) no tomaron medicamentos adicionales durante el estudio. La medicación concomitante de los pacientes restantes consistió principalmente en antitusígenos y expectorantes (26,5%), vasoconstrictores nasales (12,8%) y broncodilatadores (6,5%).

Las medidas de apoyo, en su mayoría fueron del tipo de compresas en el pecho, cuello y piernas, o bien inhalaciones. Estas medidas de apoyo las recibieron al inicio del estudio el 44,5% de los pacientes y durante la segunda semana solamente el 17,7%.

## **Eficacia de Umquan**<sup>®</sup>

### ***Calificación de la intensidad de los síntomas***

La calificación total de los síntomas disminuyó con el tratamiento de **Umquan**<sup>®</sup> desde  $6,0 \pm 8,0$  puntos al inicio, hasta  $2,7 \pm 2,5$  puntos después de la primera semana de tratamiento, y al final del estudio se redujo hasta  $1,4 \pm 2,1$  puntos. Esto corresponde a una disminución promedio de 4,7 puntos ( $p < 0,001$ , prueba pareada de Wilcoxon) o bien a un promedio de reducción del 83,3%, equivalentes en la puntuación total a una remisión total o parcial del 90,2% del complejo sintomático bronquial.

Un incremento de la puntuación total se observó únicamente en el 3,7% de los pacientes. En la mayoría de los casos se trató de pacientes que iniciaron tardíamente la terapia. El sexo y la edad no tuvieron una influencia notable en la eficacia del tratamiento.

El análisis del subgrupo resultó con una reducción en la calificación entre 5,4 y 6,1 puntos, en los niños con exacerbación aguda de una bronquitis crónica, con bronquitis alérgica y en los niños con sinusitis y traqueítis asociadas. Las medidas de apoyo no medicamentosas, como compresas o inhalaciones, no produjeron ningún efecto terapéutico adicional.

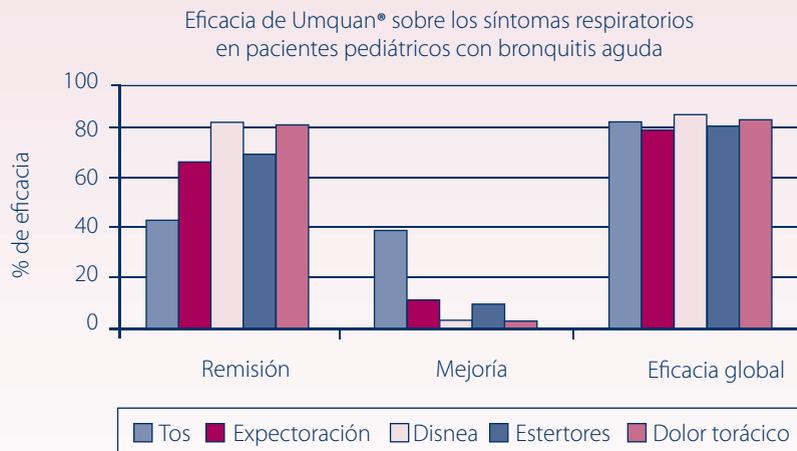




### Evaluación de la tos, expectoración, disnea, estertores y dolor torácico

El análisis separado de los síntomas individuales objetivos de tos, expectoración, disnea, estertores y dolor torácico, dio como resultado índices de eficacia terapéutica entre el 83,0% y 89,1%, con cifras elevadas de remisión. Aun en la tos como síntoma rebelde de la bronquitis, el tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup> produjo una mejoría notable en el 86,3% de los casos, y en aproximadamente la mitad de éstos, una ausencia completa de las molestias. Sobre todo en niños menores de los 2 años de edad, se lograron cifras de eficacia evidentemente superiores al 90% en los síntomas de disnea y dolor torácico, tomando en cuenta que el "dolor torácico" en los niños pequeños debe evaluarse con mucha cautela.

#### Gráfica 7



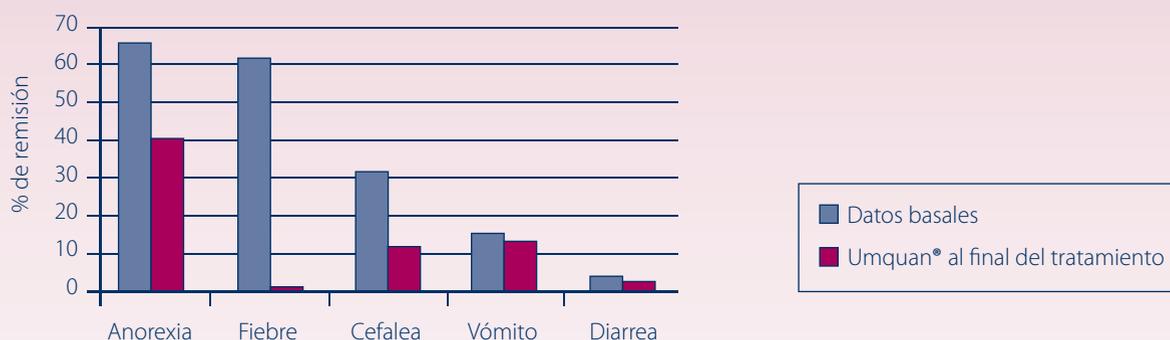
La Gráfica 7 muestra la modificación de la sintomatología respiratoria en 742 niños con bronquitis aguda, después del tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup> durante un máximo de 14 días.

De manera similar a la remisión de los síntomas respiratorios, se redujeron también las molestias clínicas que frecuentemente acompañan a la bronquitis. Los índices de prevalencia de falta de apetito, fiebre, vómito, diarrea y dolores de cabeza, disminuyeron bajo el tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup> a los 7 y 14 días de tratamiento, en el 60% y 80% respectivamente (Gráfica 8).



## Gráfica 8

Remisión de los síntomas clínicos asociados a la bronquitis, antes y después del tratamiento con Umquan<sup>®</sup> (n = 742)



Estos hallazgos concuerdan en un alto índice con los registros diarios realizados por los padres de los pacientes. Según éstos, también en los síntomas de dolor de garganta y de las articulaciones se lograron índices evidentes de remisión y mejoría, superiores al 80%.

La fiebre remitió en un total de 459 niños (61,9%), después de un promedio de cuatro días. Paralelo a estos síntomas, se redujo el promedio de las cifras de leucocitos en los niños con manifestaciones clínicas de una superinfección bacteriana (de  $9,1 \times 10^3/\mu\text{l}$  al inicio de tratamiento, hasta  $6,8 \times 10^3/\mu\text{l}$  al final del mismo).

### Inicio del efecto

Conforme al registro diario de los síntomas de dolor de cabeza, de articulaciones y de garganta, se obtuvo una remisión completa en accesos de tos, en un promedio de tres días y dentro de los ocho días, una remisión completa de los demás molestias respiratorias.

Con respecto al inicio del efecto terapéutico, se reportó que fue más rápido en los pacientes que empezaron con el tratamiento de **Umquan<sup>®</sup>** durante las primeras 48 horas de la aparición del cuadro bronquial, así como en los niños con exacerbación aguda de una bronquitis crónica.

Los tratamientos previos, las medidas de apoyo o los medicamentos concomitantes con efecto sobre las vías respiratorias, no tuvieron repercusión o carecieron de importancia para el período de la evaluación. Con base a las evaluaciones de los médicos tratantes, se alcanzó una remisión completa o parcial de molestias del 83,5% de los casos después de los primeros 7 días de tratamiento con **Umquan<sup>®</sup>**.





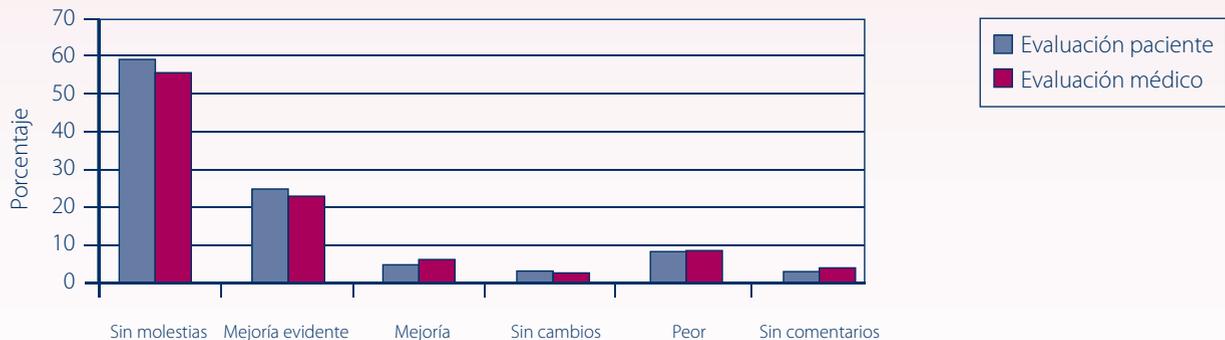
### Evaluación global del efecto terapéutico

La evaluación del efecto terapéutico global coincidió en gran medida entre el médico y el paciente, concordando también con el registro diario de calificación de los síntomas. En el 88,3% de los casos, los médicos del estudio evaluaron el tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup> como exitoso: el 58,2% de los niños se encontraban libres de molestias y el 30,1% de los niños había mejorado significativamente. Se confirmó así, que el 85,2% de los pacientes obtuvo un efecto terapéutico adecuado. El 56,3% de los niños se sintió sin molestia alguna y el 28,9% notificó notable mejoría.

Solamente en el 5,8% de los casos, tanto los médicos como los pacientes / familiares, calificaron a la sintomatología respiratoria como empeorada (Gráfica 9). Se reportó, sobre todo, la aparición repetida o incrementada de la expectoración.

### Gráfica 9

Evaluación del tratamiento de Umquan<sup>®</sup> por los médicos y los pacientes / familiares. (n = 742)



En el 97,2% de los casos, los médicos mencionaron que volverían a prescribir **Umquan**<sup>®</sup>. Asimismo, el 91,9% de los niños / familiares informaron que en caso de presentar nuevamente un cuadro respiratorio, volverían a tomar **Umquan**<sup>®</sup>.

En la encuesta gustativa y olfativa de **Umquan**<sup>®</sup>, el 87% de los niños respondió como "muy bueno" a "bueno", el 11% como "regular", únicamente un paciente (0,1%) lo expresó como "desfavorable", y el 1,9% no especificó este dato.

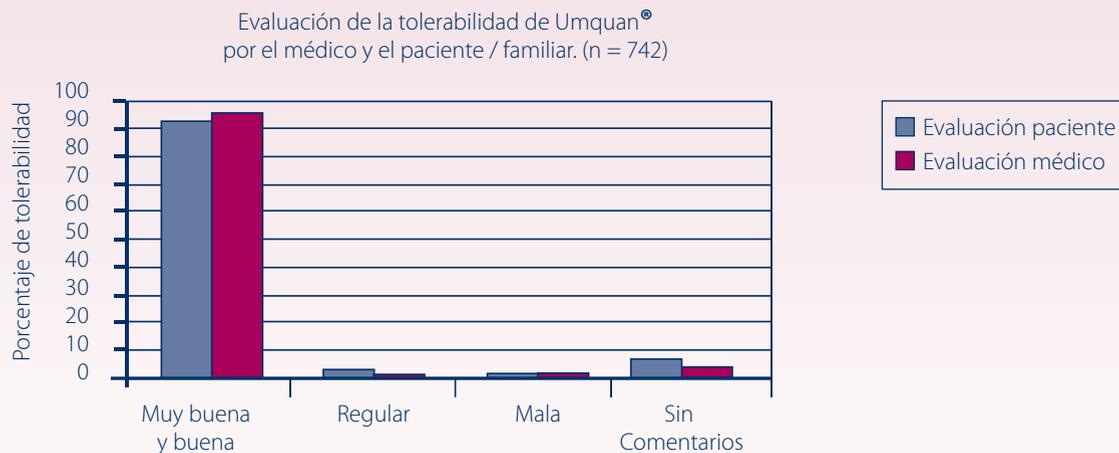




## Tolerabilidad de Umquan<sup>®</sup>

En la opinión emitida por los médicos al final del estudio, **Umquan<sup>®</sup>** fue evaluado en el 94,9% de los casos como "muy bueno" o "bien tolerado" (3,2% de los pacientes no especificaron). Los pacientes / familiares consideraron la tolerabilidad de **Umquan<sup>®</sup>** como "muy buena" en el 61,2% de los casos y como "buena" en el 29,6% de los casos. Solamente seis pacientes (0,8%) lo consideraron como "no satisfactorio", y 4,6% no lo especificaron (Gráfica 10).

### Gráfica 10



Durante el transcurso del estudio observacional se documentaron 13 eventos adversos (1,8%), que fueron reportados de leves a moderados. En 8 casos (1,1%) se consideró la relación causal con la medicación de prueba como posible o probable. En 3 pacientes se trataba de una intensificación de los síntomas respiratorios existentes o de los síntomas clínicos acompañantes, como fiebre.

En 2 pacientes se presentó exantema y en otro diarrea. En otros 2 casos se reportaron agitación e inquietud. Los efectos no deseados desaparecieron en la mayoría de los casos dentro de los siguientes dos días. Solamente en 5 pacientes hubo necesidad de suspender el tratamiento y en 2 casos se consideró conveniente administrar antibióticos debido al incremento de las molestias respiratorias.



## Conclusiones

- **Umquan**<sup>®</sup>, por sus propiedades estimulantes de la inmunidad y efectos bacteriostáticos, demostró ser un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de las infecciones agudas y crónicas del tracto respiratorio alto y bajo en pacientes pediátricos.
- **Umquan**<sup>®</sup>, en el tratamiento de la bronquitis aguda en los niños, en más del 80% de los casos, alivia y mejora significativamente el cuadro clínico dentro de la primera semana de tratamiento.
- **Umquan**<sup>®</sup> eliminó en el 80% de los pacientes estudiados, los síntomas subjetivos de cefalea, dolor de garganta y articulaciones, durante los 3 primeros días de tratamiento.

## Umquan<sup>®</sup> en las afecciones respiratorias más frecuentes

Kolodziej H / Schulz V, Deutsche Apotheker Zeitung 2003.<sup>1</sup>

En nueve estudios clínicos controlados y randomizados que incluyeron el análisis de 1.477 pacientes con bronquitis aguda o faringoamigdalitis, en los que 680 pacientes fueron niños de entre 6 y 12 años, el medicamento en estudio **Umquan**<sup>®</sup> (EPs 7630) fue comparado contra placebo en la formulación de solución acuosa - alcohólica a las dosis especificadas en el Cuadro 1. El objetivo de los estudios fue probar la superioridad de **Umquan**<sup>®</sup> (EPs 7630) sobre placebo. Los estudios fueron diseñados de acuerdo con un grupo de prueba secuencial multidosis, seguidos de ajustes en los intervalos de evaluación.

El análisis de los datos de eficacia se realizó con base en dos muestras randomizadas: el grupo de intención de tratamiento (todos los pacientes randomizados que habían tomado el medicamento en estudio por lo menos una vez) y el grupo de protocolo (pacientes que completaron el estudio de acuerdo a lo planeado). Los datos de tolerabilidad fueron evaluados sobre las bases del grupo de protocolo y para ello se utilizaron métodos estadísticos descriptivos.



## Cuadro 1

### Prueba de medicación y dosis

Medicamento: **Umquan**<sup>®</sup> (EPs 7630); 100 g de solución conteniendo 80 g de un extracto etanólico (1:9-11) de la raíz de Pelargonium sidoides como un componente activo y 20 g de glicerol al 85% como el otro componente.

Placebo: 100 g de solución conteniendo como componente no activo 11,5 g de etanol al 96%; 20 g de glicerol al 85%; 0,75 g de caramelo E 150 y 67,5 g de agua purificada.

#### Dosis:

Niños menores de 6 años:	10 gotas 3 veces al día.
Niños entre 6 y 12 años:	20 gotas 3 veces al día.
Adolescentes y adultos:	30 gotas 3 veces al día.

Con base en los estudios clínicos de **Umquan**<sup>®</sup> analizados a continuación, haremos una breve descripción de los padecimientos de las vías respiratorias altas y bajas en los que **Umquan**<sup>®</sup> ha demostrado su eficacia y seguridad.

## Bronquitis aguda

La bronquitis aguda es una de las enfermedades más comunes y la principal causa de ausentismo laboral. Es raro que se presente una enfermedad bronquial aislada; habitualmente se presenta como traqueobronquitis y generalmente el padecimiento comienza con una infección de etiología viral, que deprime el sistema inmune y puede propiciar una superinfección bacteriana.

En teoría, la bronquitis de origen viral únicamente requiere de la administración de medicamentos sintomáticos y reposo. En la práctica, dos terceras partes de los pacientes que padecen de bronquitis aguda son tratados con antibióticos, sin embargo, diversos meta-análisis han demostrado que los antibióticos no son capaces de acortar la evolución natural del padecimiento cuando éste es de etiología viral.<sup>1</sup> En los cuadros respiratorios de origen viral, lo único que han demostrado los antibióticos es un efecto reductor de la tos en alrededor de 12 horas, en comparación con el grupo placebo.<sup>1</sup>

**Umquan**<sup>®</sup> (EPs 7630), por sus propiedades estimulantes del sistema inmune y bacteriostáticas moderadas, es un medicamento que ha demostrado en diversos estudios clínicos controlados su efectividad y seguridad, no sólo en el alivio de los síntomas, sino también en la prevención de sobreinfecciones bacterianas y acortamiento de la evolución de los padecimientos del tracto respiratorio alto y bajo.

Con la finalidad de estandarizar las variables de análisis de los diferentes estudios de **Umquan**<sup>®</sup> realizados en pacientes con bronquitis aguda, se tomaron en cuenta solamente aquellos estudios cuyos criterios de inclusión y parámetros a evaluar fueran los que se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2**

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Variables analizadas en los estudios</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronquitis aguda</li> <li>• Inicio de los síntomas: ≤ 48 horas</li> <li>• Escala de la severidad de la bronquitis de (BSS) 5 puntos</li> </ul> <p>La puntuación de severidad de la bronquitis (BSS) para el ingreso de los pacientes se evaluó con base en los siguientes signos y síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tos</li> <li>• Expectoración</li> <li>• Estertores</li> <li>• Dolor torácico</li> <li>• Disnea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en la escala de puntuación de la severidad de la bronquitis (BSS).</li> <li>• Remisión de los síntomas individuales y tiempo de inicio del efecto.</li> <li>• Cumplimiento del paciente, tolerabilidad, efectos secundarios.</li> <li>• Evaluación del éxito del tratamiento de los doctores y pacientes.</li> <li>• Diario del paciente: resultados de cumplimiento del bienestar general, estado de salud relacionado con la calidad de vida, consumo del medicamento en estudio, consumo de analgésicos y/o antipiréticos (paracetamol) y el índice de satisfacción del tratamiento.</li> </ul>

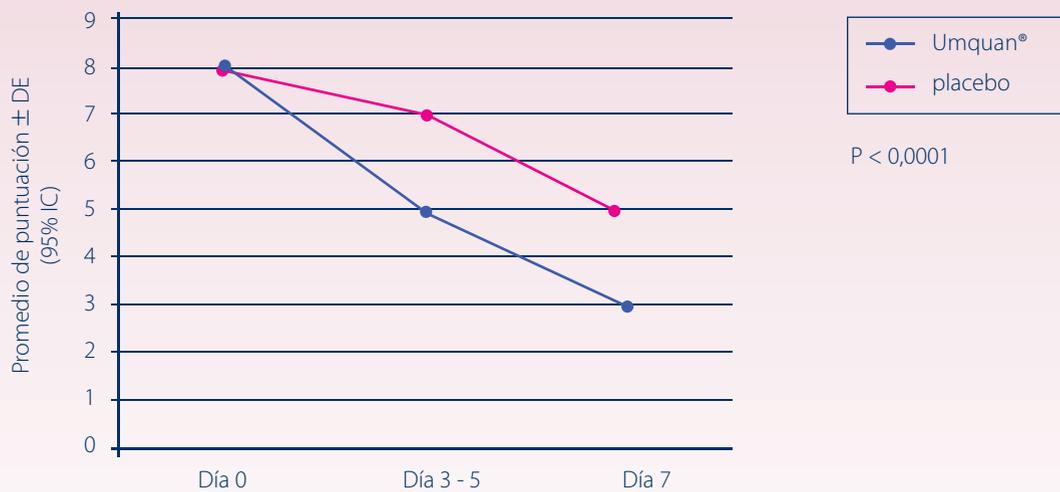
## Resultados de los estudios

En un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado, doble ciego, se evaluó la eficacia y tolerabilidad de **Umquan**<sup>®</sup> (EPs 7630) comparado contra placebo en 468 pacientes adultos con bronquitis aguda.<sup>5</sup> Después de 7 días de tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup>, el índice de puntuación de severidad de la bronquitis (BSS) se redujo en  $5,9 \pm 2,9$  puntos y en el grupo placebo solamente en  $3,2 \pm 4,1$  puntos ( $p < 0,0001$ ; Gráfica 11).



### Gráfica 11

Reducción de la escala de severidad de la bronquitis (BSS)  
pacientes tratados con Umquan<sup>®</sup> vs. placebo (n = 468)



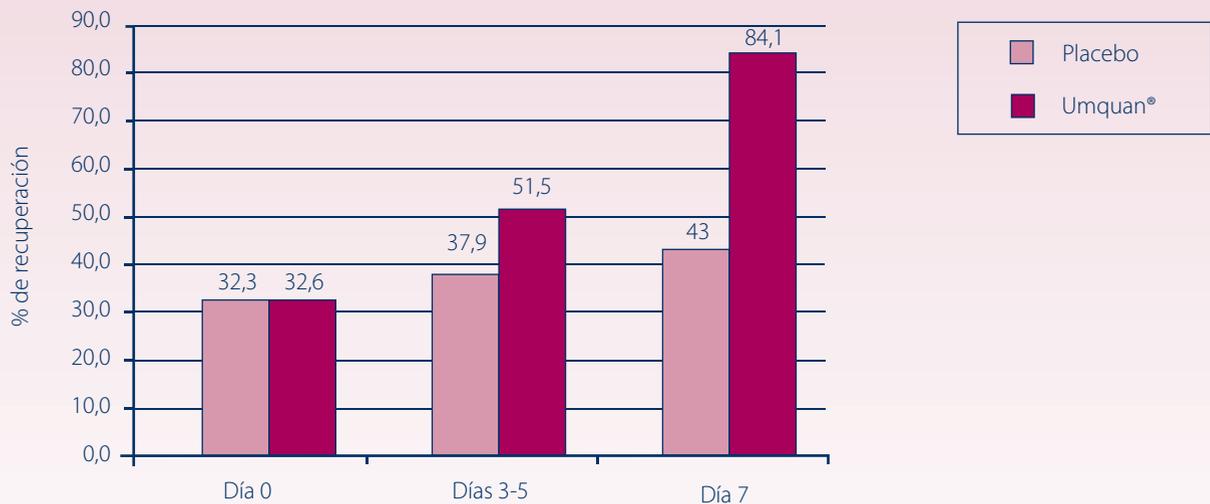
La duración de la enfermedad fue claramente más corta en los pacientes tratados con **Umquan**<sup>®</sup> (n = 237) que en los pacientes tratados con placebo (n = 239). El promedio de días ( $\pm$  DE) en el que los pacientes tratados con **Umquan**<sup>®</sup> se sintieron habilitados para iniciar sus actividades cotidianas habituales fue de  $4,7 \pm 3,7$  días para el grupo **Umquan**<sup>®</sup> vs.  $6,3 \pm 4,5$  días, para el grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). Por lo tanto, en los pacientes tratados con **Umquan**<sup>®</sup> se obtuvo una reducción del padecimiento de dos días, en comparación con el grupo placebo ( $p < 0,0001$ ; Gráfica 11).





## Gráfica 12

Comparación de los días vs. porcentaje de recuperación de los pacientes con bronquitis aguda bajo tratamiento con Umquan® y placebo (n = 468)



Dos estudios más, controlados contra placebo, con un diseño comparativo, confirmaron los resultados obtenidos en el estudio mencionado anteriormente (Tabla 3).

**Umquan®** también ha sido evaluado y comparado contra la acetilcisteína en niños con bronquitis aguda (n = 60), mediante un estudio clínico prospectivo, controlado y aleatorizado, bajo los lineamientos de buenas prácticas clínicas (GCP)<sup>16</sup>. En dicho estudio, después de 7 días de tratamiento, fueron registrados en ambos grupos, altas tasas de mejoría en los resultados de severidad de la bronquitis (BSS) (Tabla 3).

Los resultados de este estudio piloto fueron confirmados por estudios más grandes<sup>18</sup> con un diseño comparativo (Tablas 3 y 5).



**Tabla 3**

Estudios clínicos y estudios observacionales con Umquan <sup>®</sup> en bronquitis aguda (BSS = puntuación de la severidad de la bronquitis)					
Pacientes (n)	Duración del TX	Control	BSS antes y después del TX		
Umquan <sup>®</sup> / Control	Días		Umquan <sup>®</sup>		Control
468 adultos (233/235)	7	Placebo	8,4	2,5	8,0 4,9
124 adultos (64/60)	7	Placebo	9,0	1,7	9,1 4,2
205 adultos (102/103)	7	Placebo	8,9	1,2	8,5 3,2
60 niños (6 a 12 años) (30/30)	7	Acetilcisteína	7,0	0,0	7,0 1,0
213 niños (6 a 12 años) (104/109)	7	Acetilcisteína	7,5	0,8	7,8 1,2
205 adultos	7	-----	6,1	2,8	-----
1.042 niños (máximo 12 años)	14	-----	6,4	1,0	-----



## Faringoamigdalitis aguda

La faringoamigdalitis se presenta principalmente en niños. Ésta es generalmente originada por una infección viral, pudiendo ocurrir complicaciones, como la fiebre reumática y glomerulonefritis, a consecuencia de una sobreinfección por el estreptococo  $\beta$ -hemolítico.

Al respecto de la faringoamigdalitis aguda de etiología viral, actualmente **Umquan**<sup>®</sup> ha demostrado su eficacia y seguridad en cuatro estudios clínicos controlados. Los criterios de inclusión y los parámetros de evaluación de dichos estudios clínicos se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4**

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Variables analizadas en los estudios</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faringoamigdalitis (tonsilofaringitis) aguda</li> <li>• Inicio de los síntomas: <math>\leq</math> 48 horas</li> <li>• Cultivo negativo para el estreptococo <math>\beta</math>-hemolítico</li> <li>• La puntuación de la severidad de la tonsilofaringitis fue <math>\geq</math> 8 puntos</li> </ul> <p>La puntuación de severidad de la tonsilofaringitis se realizó en base a la evaluación de las siguientes variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor faríngeo</li> <li>• Dolor en el esternón</li> <li>• Sialorrea</li> <li>• Hiperemia faríngea</li> <li>• Fiebre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en la escala de puntuación de la severidad de la tonsilofaringitis (TSS).</li> <li>• Remisión de los síntomas individuales y tiempo de inicio del efecto.</li> <li>• Cumplimiento del paciente, tolerabilidad, efectos secundarios.</li> <li>• Evaluación del éxito del tratamiento de los médicos y pacientes.</li> <li>• Diario del paciente: resultados de cumplimiento del bienestar general, estado de salud relacionado con la calidad de vida, consumo del medicamento en estudio, consumo de analgésicos y/o antipiréticos (paracetamol) y el índice de satisfacción del tratamiento.</li> </ul>

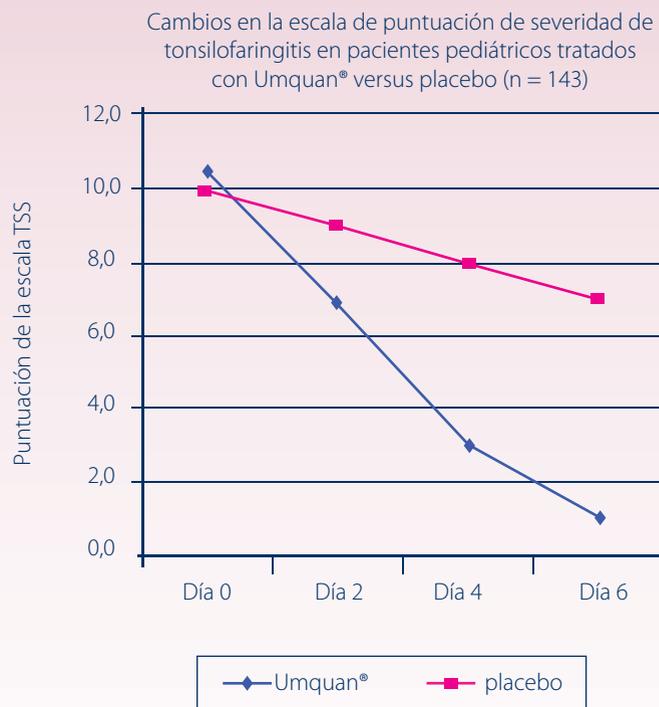
## Resultados de los estudios

En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, se evaluó la eficacia y tolerabilidad de **Umquan**<sup>®</sup> versus placebo en 143 pacientes (niños con edades de entre 6 y 12 años) con faringoamigdalitis aguda de etiología viral.<sup>8, 12</sup>

En el grupo tratado con **Umquan**<sup>®</sup>, los resultados de severidad de la puntuación de la escala de tonsilofaringitis (TSS) se redujeron en  $7,1 \pm 2,1$  puntos en el cuarto día de tratamiento, en contraste, en el grupo tratado con placebo solamente se obtuvo una reducción de  $2,5 \pm 3,6$  puntos ( $p < 0,0001$ , Gráfica 13).



**Gráfica 13**

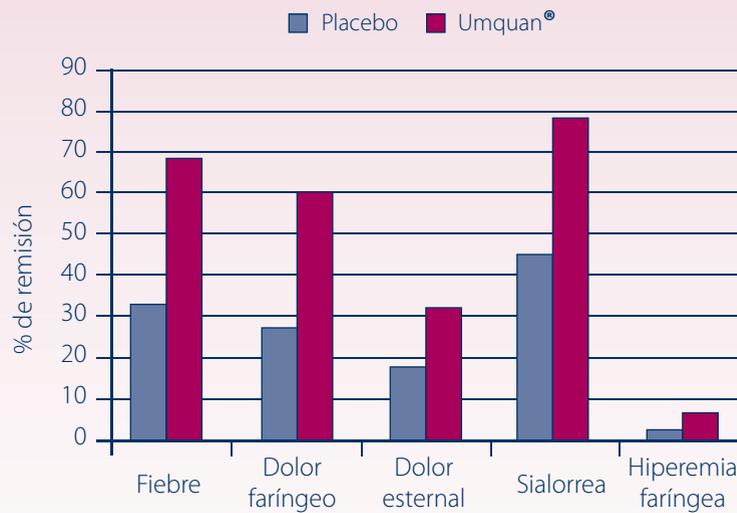


Con relación a la evaluación de los síntomas individuales, el grupo tratado con **Umquan<sup>®</sup>** también demostró ser superior al grupo tratado con placebo (Gráfica 14).



### Gráfica 14

Completa remisión de los síntomas individuales  
en el día 4 de tratamiento con Umquan<sup>®</sup>  
en comparación con placebo (n = 143)



Los resultados de este estudio fueron confirmados por dos estudios controlados contra placebo, mientras que en otro comparado con medicación sintomática, también se demostró que al cuarto día de tratamiento la respuesta con **Umquan<sup>®</sup>** fue significativa<sup>17</sup> (Tabla 5).



**Tabla 5**

Estudios clínicos y estudios observacionales con Umquan <sup>®</sup> en faringoamigdalitis (TSS = puntuación de la severidad de la tonsilofaringitis)						
Pacientes (n)	Duración del TX	Control	TSS antes y después del TX			
Umquan <sup>®</sup> / Control	Días		Umquan <sup>®</sup>		Control	
143 niños (6 a 10 años) (73/70)	6	Placebo	10,3	3,3	9,7	7,2
124 niños (6 a 10 años) (64/60)	6	Placebo	9,6	2,8	9,5	6,1
78 niños (6 a 10 años) (40/38)	6	Placebo	8,7	2,0	8,8	5,2
60 niños (6 a 10 años) (30/30)	10	Gárgaras con vinagre de frutas y compresas	9,0	4,0	9,0	6,0
1.000 niños y adultos (2 a 35 años)	7	-----	12,0	1,0	-----	-----

### Sinusitis maxilar aguda

La sinusitis aguda es una de las enfermedades más comunes en el tracto respiratorio superior. Los pacientes con frecuencia se quejan de dolores de cabeza muy severos, sensación difusa o local de presión en los ojos, las mejillas y en la frente. Con frecuencia los pacientes presentan fiebre y agotamiento. En general, la respiración nasal es bloqueada parcial o completamente.

### Resultados del estudio

Un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, monitorizado de acuerdo a las guías de buenas prácticas clínicas (GCP), se evaluó la eficacia y tolerabilidad de **Umquan<sup>®</sup>** en 361 pacientes con sinusitis maxilar aguda. El tratamiento tuvo una duración máxima de 28 días. En dicho estudio se encontró que el 46,1% de los pacientes quedaron completamente libres de los síntomas y en el 21,4% hubo una mejoría estadísticamente significativa. La tasa de éxito terapéutico (remisión o mejoría significativa) fue de alrededor del 90% para cada uno de los síntomas individuales durante el transcurso de las 4 primeras semanas de tratamiento.



**UMQUAN**<sup>®</sup>

Pelargonium sidoides

### Tolerabilidad y aceptación del tratamiento

**Umquan**<sup>®</sup> ha demostrado ser un medicamento seguro y bien tolerado tanto en la población pediátrica como en los pacientes adultos (Tabla 6). Con base en los estudios clínicos analizados se considera que la tasa global de eventos adversos (AEs) reportados, se encuentra en un rango de entre el 1,2% y 15,5% de los pacientes.

**Tabla 6**

Reportes de eventos adversos con el uso de Umquan <sup>®</sup> en diversos estudios clínicos observacionales			
Indicación	Pacientes	Pacientes con EA (n / %)	EA con probable / posible asociación con Umquan <sup>®</sup> (n)
Tonsilofaringitis	1.000 niños y adultos	19 / 1,9%	Náuseas (2), dolor epigástrico (1), superinfección bacteriana (1), eczema (1), equimosis (1).
Sinusitis	361 niños y adultos	56 / 15,5%	Trastornos gastrointestinales: gastralgia, vómito, meteorismo (13), insomnio (2), eczema (1), ligero rash cutáneo (10).
Bronquitis	205 adultos	16 / 7,8%	Náuseas, disfagia, flatulencia (4), boca seca, mucosas rojas y secas (2), ligero rash cutáneo (10).
Bronquitis	1.042 niños	13 / 1,5%	Diarrea o vómito (3), rash cutáneo (18), fiebre (1), ansiedad (1).

Los eventos adversos más comunes fueron relacionados con las vías respiratorias y el sistema digestivo. En el 1,6% de todos los casos analizados (42 / 2.608), se mencionó como probable o posible la asociación del evento adverso con la ingestión de **Umquan**<sup>®</sup>; sin embargo, en ninguno de los estudios observacionales fue documentado algún evento adverso serio.

La evaluación de los médicos y los pacientes sobre el tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup>, concluyó que la tolerabilidad y seguridad al tratamiento son "muy buenas".





**UMQUAN**<sup>®</sup>  
Pelargonium sidoides

## Resultados de un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, en sinusitis aguda

La eficacia y tolerabilidad de **Umquan**<sup>®</sup> en pacientes con sinusitis aguda o exacerbación aguda de la sinusitis crónica recurrente, fueron investigadas mediante un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, de acuerdo a las "buenas prácticas clínicas" (GCP). Un total de 361 pacientes fueron útiles para el estudio.

La edad de los pacientes se encontró entre un rango de 1 y 94 años, con un promedio de  $38 \pm 19$  años. 41 pacientes (11,4%) fueron niños con edad menor a 12 años. En casi todos los casos (92,2%) los pacientes presentaban sinusitis maxilar. En el 8% de los pacientes fue detectada sinusitis frontal aislada o concomitante a la sinusitis maxilar y/o sinusitis etmoidal en el 10,8% de los pacientes estudiados. En el 32,1% de los pacientes, la sinusitis fue descrita como crónica.

Para los pacientes con sinusitis aguda, la duración del tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup> fue de 4 semanas y los pacientes con sinusitis crónica recurrente recibieron tratamiento profiláctico durante 8 semanas (42,4%). **Umquan**<sup>®</sup> fue administrado en las siguientes dosis: en adultos, cada hora durante los primeros 1 - 2 días (máximo 12 dosis por día) 30 gotas, en niños menores de 12 años, 20 gotas. Subsecuentemente los adultos recibieron una dosis de 30 gotas cada 8 horas y los niños menores de 12 años de edad recibieron 20 gotas cada 8 horas. Para la profilaxis de las recurrencias, **Umquan**<sup>®</sup> fue administrado 2 veces al día. Las evaluaciones fueron realizadas después de 1, 2 y 4 semanas, y después de 8 y 12 semanas durante el período de la profilaxis.

Para evaluar la eficacia terapéutica de **Umquan**<sup>®</sup>, fueron medidos los síntomas típicos de la sinusitis, por medio de una escala de severidad de 5 puntos. Durante el período de tratamiento con **Umquan**<sup>®</sup>, en promedio la escala total de severidad de los síntomas se redujo de  $15,2 \pm 4,6$  puntos a  $2,4 \pm 3,2$  puntos (Gráfica 15). Dentro de las primeras 4 semanas, el éxito del tratamiento (remisión y mejoría) fue de alrededor del 90% para todos los síntomas analizados en forma individual (Gráfica 16).

La evaluación emitida tanto por los investigadores como por los pacientes, tuvo una correlación consistente con los datos obtenidos en el estudio al final del tratamiento. Durante el período de profilaxis de recurrencias, en ambos casos se reportaron "libres de síntomas" o con "clara mejoría". Solamente 4 pacientes que estaban en el grupo de tratamiento profiláctico mostraron un deterioro durante la octava semana.

En el registro diario de los pacientes, se corroboró el cumplimiento del tratamiento. Los resultados mostraron un incremento en el bienestar subjetivo del paciente, concordante a la remisión de los síntomas. Al inicio del tratamiento solamente el 17,9% de los pacientes adultos reportaron su estado de salud como "bueno" o "muy bueno", en el día 4 se incrementó al 51,5% y en la última visita se registró el 88,9%.



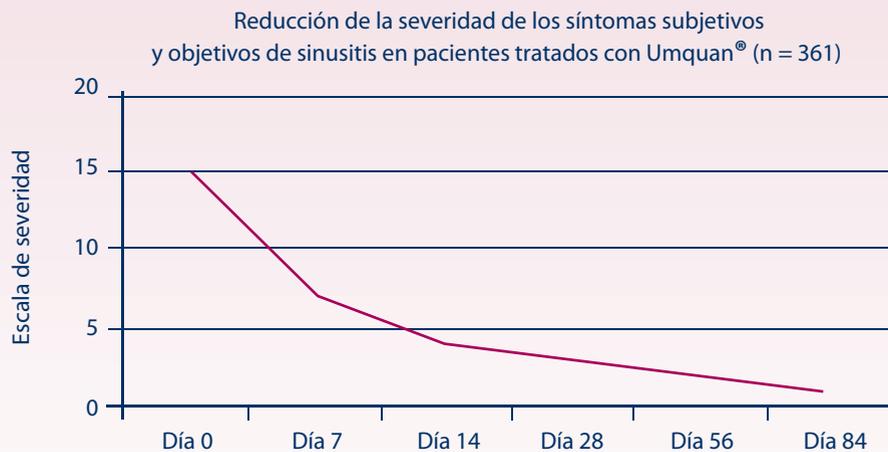


**UMQUAN**<sup>®</sup>

Pelargonium sidoides

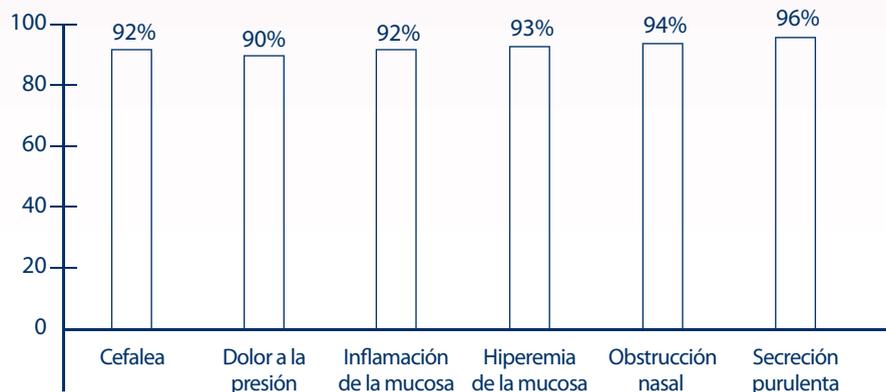
En el caso de los pacientes pediátricos, al inicio del tratamiento se sintieron bien el 6,1%, en el día 4 el 36,4% y en la última visita el 93,9%. La tolerabilidad de **Umquan**<sup>®</sup> fue evaluada por los investigadores y los pacientes como "muy buena" o "buena" en alrededor del 94% de los casos. 56 pacientes (15,5%) reportaron eventos adversos. De los eventos adversos reportados, solamente se encontró una probable causa relacionada con el medicamento en estudio en 6 pacientes (1,7%), y en 10 pacientes (2,8%) como una posible causa. Los efectos adversos fueron de predominio gastrointestinal.

### Gráfica 15



### Gráfica 16

Remisión y mejoría de los síntomas de sinusitis en pacientes tratados con Umquan<sup>®</sup> (n = 361)



## Resumen y conclusiones

**Umquan**<sup>®</sup> es un medicamento que posee un mecanismo antiviral indirecto, citoprotector y bacteriostático moderado, con buena eficacia y tolerabilidad en pacientes, tanto pediátricos como adultos, con infecciones del tracto respiratorio alto y bajo, tales como:

- Resfriado común.
- Faringoamigdalitis.
- Bronquitis.
- Gripe.
- Laringotraqueítis.
- Rinosinusitis.

Su uso en los padecimientos respiratorios ha sido plenamente demostrado y justificado con un buen número de estudios clínicos que ponen en evidencia su eficacia y alto grado de seguridad.

Es importante mencionar que la administración de **Umquan**<sup>®</sup> en la etapa precoz de los cuadros infecciosos respiratorios virales (etapa de prodromos) logra un acortamiento de la evolución de la sintomatología de 2 días, en comparación con las medidas terapéuticas tradicionales. En el mismo nivel de importancia, se destaca que **Umquan**<sup>®</sup> permite racionalizar y minimizar la utilización de antibióticos, ya que no sólo logra controlar la infección viral, sino también prevenir la probable sobreinfección bacteriana. En caso de que sea necesaria la asociación con antibióticos, se logra disminuir considerablemente el índice de recurrencias.

Con base en la plataforma clínica internacional con la que cuenta el producto, se concluye que sus beneficios terapéuticos son los siguientes:

- 1- Marcados efectos inmunomoduladores que son de gran utilidad en particular en las infecciones respiratorias de etiología viral.
- 2- Un efecto bacteriostático moderado que previene las sobreinfecciones bacterianas agregadas.
- 3- Un efecto microbicida dependiente de la vía del óxido nítrico (ON).
- 4- Un efecto citoprotector derivado de la inducción de citoquinas tales como el interferón (IFN).
- 5- Con excepción de los derivados de las cumarinas, los componentes de **Umquan**<sup>®</sup> no tienen interacciones medicamentosas con ningún otro fármaco, lo que facilita su administración conjunta con los antibióticos, antipiréticos del tipo del paracetamol, o bien, con los antiinflamatorios del tipo de los AINEs (analgésicos antiinflamatorios no esteroideos) o de las enzimas proteolíticas.

Los resultados encontrados en los estudios de investigación clínica realizados con los constituyentes de **Umquan**<sup>®</sup> (P. sidoides) constituyen una explicación científica y racional que fundamenta su eficacia y seguridad terapéutica en los procesos infecciosos de las vías respiratorias de etiología viral.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR UMQUAN<sup>®</sup>

### 1. Marca comercial y principio activo:

**Umquan**<sup>®</sup> Pelargonium sidoides. Solución gotas.

### 2. Composición:

Cada 1 ml (aprox. 1 g) de solución contiene: extracto etanólico de raíces de Pelargonium sidoides 0,8 g, exc. c.s.  
Equivalencia: 1 ml = 20 gotas.

### 3. Indicaciones terapéuticas:

Infecciones agudas y crónicas, principalmente de las vías respiratorias y de la zona de oídos, nariz y garganta, tales como: bronquitis, sinusitis, amigdalitis y rinofaringitis. Contribuye a prevenir sobreinfecciones bacterianas en enfermedades virales.

### 4. Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Se recomienda no tomar este medicamento en tendencia hemorrágica aumentada y en enfermedades graves hepáticas o renales, ya que no hay suficiente experiencia en este sentido.

### 5. Precauciones generales:

Contiene 12% de etanol v/v.

Nota: Las gotas de **Umquan**<sup>®</sup> deben ser administradas con agua u otros líquidos (ej. jugos). En niños menores de 6 años (10 gotas por cada toma) en 10 ml de agua, implica un contenido etanólico de 1,6%.

### 6. Restricciones durante el embarazo y lactancia:

No existe evidencia de acción teratogénica. Por carecer de suficiente experiencia, se sugiere no administrar en embarazo y lactancia.

### 7. Reacciones secundarias y adversas:

No se han reportado a la fecha.

### 8. Interacciones medicamentosas:

No debe administrarse conjuntamente en pacientes que estén recibiendo anticoagulantes warfarínicos.

### 9. Sobredosis:

No se han reportado manifestaciones de sobredosificación.





**UMQUAN**<sup>®</sup>

Pelargonium sidoides

**10. Precaución y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:**

No se han reportado a la fecha.

**11. Dosis y vía de administración:**

**Infecciones agudas**

Niños de 0 - 5 años: 10 gotas cada 8 horas.

Niños de 6 - 12 años: 20 gotas cada 8 horas.

Adolescentes y adultos: 30 gotas cada 8 horas.

**Infecciones crónicas o recidivas frecuentes**

Adultos y niños mayores de 12 años: 20 gotas cada 8 horas.

Se recomienda tomar la dosis antes de las comidas y con un poco de líquido (agua, jugos, otros).

**12. Presentación:**

Frasco gotero con 20 ml.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Expendio sin receta médica.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Kolodziej H, Schulz V. Umckaloabo - From traditional application to modern phytodrug. Deutsche Apotheker Zeitung 2003; 143 (12): 55 - 64.
2. Kolodziej H, Kayser O, Radtke O, Kiderlen A. Pharmacological profile of extracts of Pelargonium sidoides and their constituents. Phytomedicine 2003; 4: 18 - 24.
3. Dome L, Schuster R. Umckaloabo - a phytopharmaceutical alternative for treatment of acute bronchitis in childhood. Translation from: Arztezeitschrift für Naturheilverfahren 37 (39), 216 - 222, 1996.
4. Haidvogel M, Schuster R, Heger M. Acute Bronchitis in Childhood. Multicentre Study of the Efficacy and Tolerance of the Phytotherapeutic Preparation Umckaloabo. Translation of Pelargonium sidoides. Phytoterapie Research 15, 122 - 126, 2001.
5. Matthys H, Eisebitt, Seith B, Heger M. Efficacy and safety of Pelargonium sidoides in adults with acute bronchitis. Phytomedicine 2003; 10 (IV): 7 - 17.
6. Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. Immunomodulatory Principles of Pelargonium sidoides. Phytoterapie Research 15, 122 - 126, 2001.
7. Kayser O, Kiderlen AF, Kolodziej H. Inhibition of luminol-dependent chemiluminescence and no release by a series of oxygenated coumarins in murine macrophages infected with Leishmania donovani. Pharmaceutical and Pharmacological Letters 7. 1997, 2/3: 71 - 74.
8. Bereznoy V, Riley D, Wassmer G, Heger M. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group. A betahemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Alternative Therapies, sept/oct 2003, Vol 9, N° 5.
9. Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial Activity of Extracts and Constituents of Pelargonium sidoides and Pelargonium reniforme. Planta Médica 63 (6): 508 - 510, 1997.
10. American Botanical Council. Extract of Pelargonium sidoides: South African Herbal Remedy Successfully Treats Acute Bronchitis and Tonsillopharyngitis. HerbalGram. 2004; 63: 17 - 19.

- 11.** Heil Ch, Reitermann U. Respiratory and ENT Infections. Therapeutic experience with the phytotherapeutic preparation Umckaloabo. TW Pädiatrie (6) nov-dec, 1994.
- 12.** Heger M, Bereznoy V. Non-streptococcal tonsillo-pharyngitis in children: Efficacy of an extract from Pelargonium sidoides (EPs 7630) compared to placebo. Phytopharmaka VII 2002; p. 14 - 25.
- 13.** Golovatiouk A, Chuchalin A. Efficacy of an extract from Pelargonium sidoides (EPs 7630) compared to placebo in patients with acute bronchitis. Fytompharmaka VII, 2002; p. 3 - 12.
- 14.** Kolodziej H, Kayser O. Pelargonium sidoides DC: Latest findings towards understanding the phytotherapeutic preparation Umckaloabo. Translation from: Zeitschrift für Phytotherapie, 1998; 19: 141 - 151.
- 15.** König I. From the Umckaloabo Drug to the Therapy of Respiratory Tract Infections. Translation from: Therapiewoche 45 (19), 1.123 - 1.124, 1995.
- 16.** Blochin B, Haidvogel M, Heder M. Umckaloabo compared with acetylcysteine in children with acute bronchitis. A prospective, randomized, controlled open study of efficacy and tolerability. Translation from: Der Kassenarzt 49/50, 1999; 46 - 50.
- 17.** Blochin B, Heger M. Umckaloabo versus symptomatic therapy in the treatment of acute tonsillitis. PÄD (6) 2000, p. 2 - 8.





**ROEMMERS**

CONCIENCIA POR LA VIDA