



 [Enviar un comentario sobre esta revisión](#)

 [Visualizar esta revisión en formato PDF](#)

 [Versión para imprimir](#)

Hierbas medicinales chinas para la gripe

Chen XY, Wu TX, Liu GJ, Wang Q, Zheng J, Wei J, Ni J, Zhou LK, Duan X, Qiao JQ



Fecha de la modificación más reciente: 02 de agosto de 2007
Fecha de la modificación significativa más reciente: 07 de julio de 2007

Esta revisión debería citarse como: Chen XY, Wu TX, Liu GJ, Wang Q, Zheng J, Wei J, Ni J, Zhou LK, Duan X, Qiao JQ. Hierbas medicinales chinas para la gripe (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

RESUMEN

Antecedentes

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda transmisible que durante las epidemias puede causar alta morbilidad y mortalidad. Las hierbas medicinales chinas tradicionales, que a menudo se administran de acuerdo con una teoría particular, pueden ser potenciales agentes terapéuticos a seleccionar.

Objetivos

Evaluar el efecto de las hierbas medicinales chinas para prevenir y tratar la gripe y estimar la frecuencia de sus efectos adversos.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) (*La Cochrane Library*, Número 1, 2007), que incluye el registro especializado del Grupo Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas (Cochrane Acute Respiratory Infections Group); MEDLINE (enero 1966 hasta enero 2007); EMBASE (enero 1988 hasta enero 2007); CBM (Chinese Biomedical Database) (enero de 1980 a enero de 2007); y el Registro de Ensayos Controlados del Centro Cochrane Chino (Chinese Cochrane Center's Controlled Trials Register) (hasta enero de 2007). También se hicieron búsquedas de ensayos en curso y de listas de referencias de artículos en Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com) y en el National Research Register (<http://www.update-software.com/National/>). Para más información se estableció contacto postal y por teléfono con los investigadores en el tema, así como con los autores de los estudios evaluados en la revisión.

Criterios de selección

Los ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon las hierbas medicinales chinas tradicionales usadas generalmente para prevenir y tratar los pacientes con gripe sin complicaciones, con placebo, con ningún tratamiento o con fármacos químicos.

Recopilación y análisis de datos

Dos autores de la revisión extrajeron los datos y evaluaron la calidad de los ensayos independientemente.

Resultados principales

Se revisaron dos estudios con 1012 participantes. La calidad metodológica de ambos estudios fue "pobre". Los ECA incluidos compararon por separado dos hierbas medicinales con dos fármacos antivirales diferentes, lo que impidió agrupar los resultados. Se encontró que las cápsulas "Ganmao" fueron más efectivas que la amantadina para disminuir los síntomas de gripe y aceleraron la recuperación en un estudio, (en el que las reacciones adversas se mencionaron en el grupo con amantadina pero no se publicaron datos). No hubo diferencias significativas entre "E Shu You" y la ribavirina para el tratamiento de la gripe, ni en la aparición de reacciones adversas.

Conclusiones de los autores

Las pruebas actuales son demasiado débiles para apoyar o rechazar el uso de las hierbas medicinales chinas para prevenir y tratar la gripe. Se necesitan en el futuro más ECA de buena calidad metodológica, con un gran número de participantes y con información clara. Se recomienda que todos los ensayos clínicos registrados en el Registro de Ensayos Clínicos Chino y en las revistas chinas se unan a la declaración conjunta del Establishing Chinese Clinical Trial Registration and Publishing System.

Esta revisión debería citarse como:

Chen XY, Wu TX, Liu GJ, Wang Q, Zheng J, Wei J, Ni J, Zhou LK, Duan X, Qiao JQ Hierbas medicinales chinas para la gripe (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Hierbas medicinales chinas para los pacientes con gripe sin complicaciones

La gripe puede causar morbilidad y mortalidad alta durante una epidemia. Numerosas hierbas medicinales chinas se usan para esta enfermedad. Esta revisión evaluó los efectos profilácticos y terapéuticos, así como la seguridad de las hierbas medicinales chinas como una medicina alternativa y coadyuvante a otros fármacos usados frecuentemente para la gripe sin complicaciones. Se incluyeron en la revisión dos estudios con 1012 participantes. La calidad de los ensayos y las pruebas fueron deficientes y no apoyan o rechazan el uso de alguna preparación herbaria china para la gripe. Se requieren ensayos adicionales bien diseñados.

ANTECEDENTES

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda causada por un virus de la familia Orthosynovitic, del que se conocen tres serotipos (A, B y C). La gripe provoca un cuadro agudo febril con mialgia, cefalea y tos. La gripe sin complicaciones generalmente se resuelve en un período de dos a cinco días. Sin embargo, en una minoría significativa, los síntomas de debilidad y malestar general pueden persistir durante varias semanas, en particular en los ancianos. Las complicaciones de la gripe incluyen otitis media, neumonía, exacerbadón de la enfermedad respiratoria crónica, crup y bronquiolitis. Además, la gripe puede provocar una variedad de complicaciones no respiratorias que incluyen convulsiones febriles, el síndrome de Reye y miocarditis ([Wiselka 1994](#)). El virus de la gripe se transmite principalmente por medio de grandes gotitas cargadas de virus expulsadas al estornudar, toser o conversar. La transmisión también puede ocurrir por contacto directo (p.ej. de persona a persona) o indirecto (contacto persona - vehículo - persona) ([CDC 2007](#)).

Los tipos de virus de la gripe (A, B o C) se basan en las características antigénicas de las nucleoproteínas y los antígenos de la proteína matriz. Sin embargo, el genoma del virus de la gripe es segmentado y hay una alta frecuencia de reorganización de los genes ([Ahmed 1996](#); [Buda 2000](#)). Un factor principal para determinar la gravedad y propagación de los brotes de gripe es el nivel de inmunidad presente en la población en riesgo. Cuando surge un virus de la gripe antigénicamente nuevo en una comunidad donde pocos o ningún anticuerpo están presentes, pueden ocurrir brotes extensos ([Claas 1998](#); [Fleming 1999](#)). Se piensa que las epidemias anuales causan entre tres y cinco millones de casos de gripe grave, y entre 250 000 y 500 000 muertes anualmente ([WHO 2003](#)). El brote en los seres humanos de un virus de la gripe aviaria H5N1 en Hong Kong en 1997 ha aumentado la conciencia de la vulnerabilidad ante una pandemia global. Desde finales del 2003 ha aumentado la preocupación debido a la acelerada propagación geográfica del virus de la gripe A (H5N1) entre las aves. Hasta principios de 2007 se han informado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de 250 casos confirmados de infección humana con el virus de la gripe A (H5N1) en diez países ([WHO 2007](#)).

La vacunación anual es la estrategia primaria para prevenir la gripe. Pueden recomendarse los fármacos sin prescripción (FSP) para controlar los síntomas de gripe y pueden ser prescritos fármacos antivirales. La US Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado cuatro fármacos antivirales para la gripe (amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir*). La amantadina y la rimantadina son efectivas contra los virus de la gripe A. Sin embargo, se han registrado niveles altos de farmacoresistencia y el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda que ni la amantadina ni la rimantadina se usen para el tratamiento o la quimioprofilaxis contra el virus de la gripe A en los EE.UU. hasta que se haya reestablecido la sensibilidad a estos fármacos antivirales. El zanamivir y el oseltamivir son inhibidores de la neuraminidasa efectivos contra los virus de la gripe A y B. El oseltamivir está aprobado para el tratamiento de las personas de más de un año de edad y el zanamivir para las personas de más de siete años de edad. Estos fármacos deben tomarse los dos primeros días después de la aparición de los síntomas y continuar de cinco a siete días. Han mostrado que reducen la gravedad y la duración de la gripe sin complicaciones ([Smith 2006](#)). Se recomienda el uso cuidadoso de estos productos debido a la aparición de cepas resistentes del virus de la gripe ([HamiltonBaldwin 2000](#); [Moscona 2005](#)). La dosificación y los efectos secundarios varían según el fármaco, la edad, y el estado de la función hepática y renal. Los efectos secundarios graves tienden a afectar al sistema nervioso central (SNC) y al aparato digestivo. Los otros efectos secundarios incluyen mareos, nerviosismo, ansiedad, dificultad en la concentración, diarrea y anorexia. Se deben administrar con precaución los fármacos de venta sin prescripción y la amantadina ([HamiltonBaldwin 2000](#)).

La medicina tradicional china (MTCh) sigue una vía teórica y metodológica particular para evaluar la causa, el diagnóstico y el tratamiento. Las hierbas medicinales chinas, el componente más importante de la MTCh, se derivan de las plantas e incorporan generalmente una o más hierbas como el fármaco(s) básico(s) para tratar la enfermedad. De acuerdo con los diferentes síntomas o las causas, se seleccionan las hierbas y se mezclan con un proceso particular para formar la prescripción.

Los diferentes principios activos de cada planta funcionan sinérgicamente para equilibrar el cuerpo. Esta regla de prescripción es similar a los sistemas médicos occidentales. Se cree que los medicamentos a partir de hierbas presentan menos efectos secundarios que los tratamientos ortodoxos con agentes químicos. No es que no haya efectos tóxicos, pero las plantas son una fuente natural. Los seres humanos han evolucionado y tienen experiencia en el uso de medicamentos a partir de hierbas. En la preparación de un medicamento a partir de una planta más tóxica, a menudo se elimina el componente tóxico real (a menos que se requiera específicamente) y se dejan los componentes útiles ([Cezanne 1997](#)).

En la MTCh el objetivo del tratamiento para la gripe no sólo consiste en curar los síntomas respiratorios, sino también en tratar el cuerpo entero. En la MTCh, la gripe se diferencia en dos tipos: el síndrome "Viento frío" y el síndrome "Viento cálido". Los síntomas principales del tipo "Viento frío" son: resfriado grave, fiebre leve, ausencia de sudor, cefalea, dolor de las extremidades, obstrucción nasal con exudado nasal, tos con esputo fino, esputo fino, costra blanquecina en la lengua y un pulso variable y lento ([Zhao 2001](#)). Los principios para tratar este tipo de gripe son: aliviar los síntomas externos con fármacos con sabor acre y de propiedades tibias; ventilar los pulmones y expulsar el resfriado patógeno. Los componentes principales de una prescripción para el síndrome de viento-frío generalmente son Herba Schizonepetae, Radix Ledebouriae, Radix Bupleuri, Radix Platycodi y Rhizoma Zingiberis Recens. Además, pueden agregarse fármacos complementarios cuando están presentes síntomas particulares.

Los síntomas principales del tipo "Viento cálido" son: fiebre alta, aversión leve al frío, cefalea, dolor de garganta con congestión, expectoración de esputo amarillento, sed, epistaxis, lengua enrojecida con una costra delgada amarillenta y un pulso flotante y rápido ([Zhao 2001](#)). Los principios para tratar este tipo de gripe son: aliviar los síntomas externos con fármacos de sabor acre y de propiedad fría que promueven la función de dispersión en los pulmones y aclarar el calor patógeno. Los componentes principales de una prescripción para el síndrome de viento-cálido generalmente son Flos Lonicerae, Fructus Forsythiae, Radix Isatidis, Radix Puerariae, Folium Mori, Flos Chrysanthemi, Fructus Arctii, Herba Lophatheri y el Radix Platycodi. A veces se agregan fármacos complementarios de acuerdo con ciertos síntomas ([Deng 1998](#); [Hou 1995](#); [Liu 2001](#); [Ou 1992](#); [Xu 1998](#); [Zhang 1991](#)). (VerTabla 01).

Se ha realizado un número de ensayos clínicos de hierbas medicinales chinas para la gripe. La calidad y los efectos de todos estos

ensayos todavía no se ha evaluado ni sometido a una revisión sistemática. Las hierbas medicinales naturales son recursos farmacológicos potenciales, y es necesario identificar los efectos terapéuticos y tóxicos de estas hierbas mediante una revisión sistemática. En China se gastan anualmente cientos de millones de dólares para tratar la gripe, por lo que una revisión sistemática sobre la efectividad de estas hierbas medicinales será sumamente útil para la planificación de políticas sanitarias.

Esta revisión resume las pruebas existentes de la comparación de la efectividad y seguridad de las hierbas medicinales para prevenir y tratar la gripe, de acuerdo con los ensayos clínicos realizados.

OBJETIVOS

Evaluar la efectividad de las hierbas medicinales chinas para tratar la gripe sin complicaciones.

Evaluar la efectividad de las hierbas medicinales chinas para prevenir los casos de gripe.

Estimar la frecuencia de efectos adversos asociados con el uso de las hierbas medicinales chinas para la gripe.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

En esta revisión sólo se incluyeron los ensayos controlados aleatorios. Cuando se informó en un ensayo que se realizó la asignación aleatoria pero no se describió el procedimiento de asignación al azar se estableció contacto por teléfono con el autor principal para pedir información detallada sobre el procedimiento de asignación al azar. Se excluyeron los ensayos si eran cuasi o falsamente aleatorios (pacientes asignados por la fecha de nacimiento, fecha de ingreso, número del hospital, alternancia, o por selección de los investigadores o de los pacientes, etc.). Se excluyeron los ensayos que no informaron las medidas de resultados indicadas. Se excluyeron los estudios con un alto porcentaje de abandonos (más del 20%).

Tipos de participantes

Se incluyeron las personas de todas las edades diagnosticadas con gripe solamente por sus síntomas clínicos (por ejemplo, la estación epidémica, fiebre, mialgia, cefalea, tos, dolores musculares y fatiga etc.) , o con pruebas de laboratorio (recuento de células linfáticas relativamente elevado en un análisis de sangre habitual, detección del antígeno de la gripe en las secreciones de los pacientes, reacción a anticuerpos séricos, resultados positivos con la RCP reversa, o aislamiento del virus de la gripe).

En los estudios de profilaxis deben incluirse las personas sanas de todas las edades en un área epidémica de gripe.

Se excluyeron los pacientes con complicaciones de la gripe como otitis media, neumonía, infección bacteriana secundaria, exacerbación de la enfermedad respiratoria crónica, crup y bronquiolitis, y con complicaciones no respiratorias como convulsiones febriles, síndrome de Reye y miocarditis.

Tipos de intervención

Las hierbas medicinales chinas (incluidas las hierbas naturales y productos herbarios extraídos de hierbas naturales) comparadas con placebo, ningún tratamiento o con los fármacos químicos usados generalmente en la asistencia médica. Se permitieron cointervenciones si se ofrecieron en ambos brazos del ensayo.

Tipos de medidas de resultado

1. La tasa de efectividad del fármaco (recuperación, mejoría marcada, mejoría parcial, sin mejoría).

(a) Tasa de recuperación: significa que los síntomas y las manifestaciones clínicas desaparecieron completamente y la temperatura corporal se normalizó en uno a tres días después del tratamiento.

(b) Mejoría marcada: la mayoría de los síntomas clínicos desaparecieron y la temperatura corporal se normalizó en uno a tres días.

(c) Mejoría parcial: parte de los síntomas o las manifestaciones de la gripe ni mejoraron ni empeoraron y la temperatura corporal se normalizó en tres días.

(d) Sin mejoría: los síntomas o las manifestaciones de la gripe no mejoraron o aun pueden haberse deteriorado (por ejemplo, pueden haber ocurrido complicaciones) después de tres días.

2. El tiempo que tardó la fiebre u otros síntomas o ambos en desaparecer.

3. Efectos adversos: cualquier evento adverso como malestar general, náuseas, fiebre, artralgias, erupción, cefalea y signos más generalizados y graves como resultado del tratamiento que pueden causar la muerte, ser potencialmente mortales, causar una respuesta tóxica, anafilaxia, o la interrupción del tratamiento.

4. Incidencia de gripe en los estudios de profilaxis.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Ver: estrategia de búsqueda [Cochrane Acute Respiratory Infections Group](#)

Se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) (*La Cochrane Library*, Número 1, 2007), que incluye el registro especializado del Grupo Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas (Cochrane Acute Respiratory Infections Group); MEDLINE (enero 1966 hasta enero 2007); EMBASE (enero 1988 hasta enero 2007); CBM (Chinese Biomedical Database) (enero de 1980 a enero de 2007); y el Registro de Ensayos Controlados del Centro Cochrane Chino (Chinese Cochrane Center's Controlled Trials Register) (hasta enero de 2007). Se formuló una estrategia de búsqueda detallada y exhaustiva con la intención de identificar todos los estudios pertinentes, independientemente del idioma o del estado de la publicación (publicado, inédito, en imprenta y en proceso), con los siguientes términos combinados con la estrategia de

búsqueda definida por la Colaboración Cochrane (Cochrane Collaboration) y detallada en el Apéndice 5c del Manual Cochrane del Revisor (Cochrane Reviewers' Handbook)(Edición 4.0) ([Alderson 2004](#)). La cadena de búsqueda se adaptó para otras bases de datos.

MEDLINE (OVID)

1 exp GRIPE/
2 gripe.mp.
3 or/1-2
4 exp Medicine, Chinese Traditional/
5 exp Medicine, Oriental Traditional/
6 exp Drugs, Chinese Herbal/
7 exp Plants, Medicinal/
8 chinese herb\$.mp.
9 (chinese adj medic\$).mp.
10 (medicin\$ adj herb\$).mp.
11 or/4-10
12 3 and 11

Después de examinar los artículos completos, se excluyeron los estudios que no eran ECA o ensayos clínicos.

También se realizaron búsquedas en las bases de datos de ensayos en curso: Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com); y el National Research Register (<http://www.update-software.com/National/>). Se intentó identificar estudios adicionales mediante la búsqueda en las listas de referencias de los ensayos pertinentes, revisiones, resúmenes de congresos y revistas. En particular, con respecto a las revistas, se realizaron búsquedas en aquellas no indexadas en las bases de datos electrónicas.

Se estableció contacto con organizaciones (incluida la OMS), investigadores individuales que trabajan en el tema y con los fabricantes de hierbas medicinales para obtener referencias adicionales, ensayos no publicados, ensayos en curso, informes confidenciales y los datos brutos de los ensayos publicados.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

1. Selección de los ensayos

Se revisaron los títulos, las secciones de resumen y las palabras clave de cada registro recuperado. Se identificaron los artículos completos que iban a ser evaluados posteriormente si la información proporcionada sugería que el estudio: (1) incluyó pacientes con gripe sin complicaciones; (2) comparó hierbas medicinales chinas con placebo u otros fármacos químicos activos; (3) evaluó una o más medidas de resultado clínicas pertinentes; (4) asignó al azar los grupos de comparación.

En caso de dudas con respecto a estos criterios a partir de la información proporcionada por el título y el resumen, se recuperaba el artículo completo para aclararlas. El acuerdo entre revisores para la selección de estudios se midió con la estadística de kappa. ([Cohen 1960](#)). Si había diferencias de opinión, se resolvieron mediante discusión.

2. Evaluación de la calidad de los ensayos

Se evaluó la calidad del informe de cada ensayo basado en gran parte en los criterios de calidad especificados por Schulz y por Jadad ([Jadad 1996](#); [Schulz 1995](#)). En particular, se estudiaron los siguientes factores.

1. Generación de la secuencia de la asignación: se consideró que la asignación de un ECA era realmente aleatoria si usó una secuencia generada en una tabla de números aleatorios, o números aleatorios generados con una calculadora o una computadora. Se consideraron inadecuados los métodos de asignación de los participantes por la fecha de nacimiento, su número de historia del hospital, la fecha en la que fueron invitados a participar en el estudio, y así sucesivamente.
2. Ocultación de la asignación: se consideró adecuado usar una unidad independiente central, sobres cerrados opacos, o similares. Los métodos inadecuados incluyeron los no descritos, una tabla de números aleatorios abierta o un procedimiento similar.
3. Doble cegamiento: cegamiento de los participantes y de los investigadores. Se consideró inadecuado no realizar doble cegamiento o el uso de formas farmacéuticas inconsistentes (p.ej. comprimidos versus inyecciones).
4. Seguimiento: se consideró adecuado si se describió el número y los motivos de los abandonos y los retiros; inadecuado si no se describió el número y los motivos de los abandonos y los retiros.

Sobre la base de estos criterios, los estudios se subdividieron ampliamente en las tres categorías siguientes:

A: Se cumplieron todos los criterios de calidad: riesgo bajo de sesgo.

B: Uno o más criterios de calidad se cumplieron en forma parcial solamente: riesgo moderado de sesgo.

C: No se cumplieron uno o más criterios: alto riesgo de sesgo ([Higgins 2005](#)).

Esta clasificación se utilizó como la base para un análisis de sensibilidad. Adicionalmente, se investigó la influencia de los criterios de calidad individuales en un análisis de sensibilidad. Dos autores de la revisión evaluaron independientemente cada ensayo (XC, TW). El acuerdo interno se calculó con la estadística kappa, y los desacuerdos se resolvieron por discusión, o se recurrió a un tercer revisor (GL). En los casos de desacuerdo se consultó con los otros revisores y se emitió un juicio basado en un consenso.

3. Extracción de los datos

Dos revisores (XC, TW) extrajeron de forma independiente los datos relacionados con los detalles de la población estudiada, las intervenciones y las medidas de resultado, con un formulario estándar de extracción de datos específicamente diseñado para esta revisión. Se extrajeron datos sobre los participantes, las intervenciones y los resultados, como se describió anteriormente. El formulario de extracción de datos incluyó los siguientes elementos:

1. Información general: ensayos publicados/no publicados, título, autores, referencias/fuentes, dirección de contacto, país, zonas urbanas/rurales, etc., idioma de la publicación, año de publicación, publicaciones duplicadas, patrocinador y contexto.
2. Características de los ensayos: diseño, duración del seguimiento, método de asignación al azar, ocultación de la asignación, cegamiento (pacientes, personas que administraban el tratamiento, evaluadores de resultados), verificación del cegamiento.
3. Intervención(es): inclusión de placebo, intervención/es (dosis, vía, tiempo de administración), intervención/es de comparación (dosis,

vía, tiempo de administración), fármaco/s complementario/s (contenidos, dosis, vía, tiempo de administración).

4. Pacientes: muestreo (aleatorio/por conveniencia), criterios de exclusión, número total de participantes y número de participantes en los grupos de comparación, sexo, edad (niños/adultos), características iniciales, duración de la gripe, criterios diagnósticos, semejanzas de los grupos al inicio del estudio (con inclusión de cualquier comorbilidad), evaluación del cumplimiento, retiros/pérdidas durante el seguimiento (razones/descripción), subgrupos.

5. Medidas de resultado: resultados especificados anteriormente, cualquier otro resultado evaluado, otros eventos, duración del seguimiento, calidad del informe de los resultados.

6. Resultados: para los resultados y momentos de la evaluación (incluida una medida de variación), con conversión a medidas de efecto según sea necesario y como se especifica más abajo, análisis por intención de tratar (intention to treat).

Se resolvieron las diferencias en la extracción de datos por consenso, y con referencia al artículo original. Cuando fue necesario se buscó información con los autores de los estudios primarios. Se estableció contacto postal o por teléfono con los autores sobre la información faltante y sobre aspectos confusos como los métodos de asignación al azar y de ocultación de la asignación; información separada de ciertos subgrupos de pacientes; información acerca de las complicaciones; y el número de abandonos. Se estableció contacto con los fabricantes para obtener datos de los componentes de las medicinas chinas procesadas si no estaban claros.

Dos revisores (XC, WT) extrajeron de forma independiente los resultados de los ensayos originales. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión o consulta con un tercer autor de la revisión (GL). Para los resultados dicotómicos, se extrajo el número de eventos y el número total en cada grupo. En los resultados continuos se extrajo la media, la desviación estándar y el tamaño de la muestra de cada grupo.

4. Análisis de los datos

Los datos de algunas hierbas medicinales iban a ser incluidos en un metanálisis si era posible.

Se decidió con antelación que se debía realizar un metanálisis cuantitativo si había datos de una medida de resultado de una intervención similar (preparación herbaria igual o componentes principales iguales de una preparación herbaria) provenientes de más de dos estudios incluidos. Los datos debían ser dicotómicos o continuos y estar expresados como riesgo relativo (RR) o diferencia de medias (DM), respectivamente. El efecto general debía probarse con la puntuación Z con significación fijada a $p < 0,05$. La heterogeneidad debía probarse con la estadística ji cuadrado y con I cuadrado (I^2) con significación fijada en $p < 0,1$. Las posibles fuentes de heterogeneidad debían evaluarse mediante análisis de sensibilidad y de subgrupos, como se describe a continuación. Debía usarse un modelo de efectos fijos cuando los estudios en el subgrupo eran suficientemente similares ($P > 0,10$; $I^2 < 50$). Debía usarse un modelo de efectos aleatorios en el análisis de resumen si había heterogeneidad entre los subgrupos. Debía probarse el sesgo de publicación con el gráfico en embudo (funnel plot) u otro método analítico correctivo, en dependencia del número de ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática.

No se encontraron más de dos estudios con intervenciones similares en los grupos de tratamiento y en consecuencia, no se usó el metanálisis para calcular el tamaño agrupado del efecto. Se analizaron los datos de cada estudio y se expresaron como riesgos relativos. El número de abandonos y el número de sujetos perdidos durante el seguimiento en cada estudio se resumieron, cuando estuvieron disponibles, con un análisis por intención de tratar (intention to treat analysis). Cuando se consideraron en conjunto diferentes preparaciones herbarias (como intervención) en los grupos con tratamiento y luego se compararon con ciertos fármacos químicos en los grupos de control, el efecto terapéutico se evaluó con un análisis cualitativo.

5. Análisis de subgrupos

Si se encuentran en el futuro ensayos apropiados se realizarán los siguientes análisis de subgrupos para explorar las diferencias del tamaño del efecto:

1. Adultos versus niños.
2. Intervención - diferentes comparaciones de formulaciones farmacéuticas entre los estudios, diferentes vías de administración (oral o intravenosa), o de las dosis (baja y alta, basado en datos).
3. El momento de examinar las medidas de resultado.

6. Análisis de sensibilidad

Si se encuentran ensayos apropiados en el futuro se realizarán los siguientes análisis de sensibilidad para explorar la influencia de los siguientes factores en el tamaño del efecto:

1. Repetición del análisis que excluía los estudios no publicados (si había alguno).
2. La repetición del análisis de acuerdo con la calidad del estudio, como se especificó anteriormente.
3. Repetición de los análisis con exclusión de estudios muy largos o de gran tamaño para estimar cuánto influyeron en los resultados.
4. Repetición de los análisis con exclusión de los estudios mediante los siguientes filtros: los criterios de diagnóstico, el idioma de la publicación, la fuente de financiamiento (industria versus otro) y el país.

La solidez de los resultados se probará con diferentes medidas del tamaño del efecto (diferencia de riesgos, odds ratio, etc.) y diferentes modelos estadísticos (modelos de efectos fijos y aleatorios), si fuera necesario.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Estudios identificados

Se localizaron 35 ensayos en total, informados como ECA. De estos ensayos se excluyeron 30 debido a las siguientes razones (ver tabla "Características de los estudios excluidos"): las intervenciones fueron una hierba medicinal china comparada con otra, con o sin fármacos químicos agregados en un brazo en 13 ensayos (Jiang 2003; Wang 2001; Yang 2000b; Yang 2005a; Yang 2005b; Yu 2000; Zeng 2004; Zhang 2000; Zhang 2002; Zhang 2004; Zhang 2005; Zhao 2006; Zhong 2005); cuatro ensayos no proporcionaron datos que cumplieran los criterios de las medidas de resultado (Hamazaki 2006; Hang 1998; Lindenmuth 2000; Lu 2004); los participantes en cuatro ensayos presentaron complicaciones (Jin 1998; Li 2005; Liu 2002; Zeng 2004); y un ensayo usó una hierba medicinal japonesa como intervención (Kubo 2007). Después se realizaron entrevistas por teléfono con los autores de los restantes 14 ensayos para obtener información de los procedimientos de asignación al azar y se encontró que nueve ensayos en realidad eran falsos ECA o cuasi ECA (Du 1991; Hou 2002; Huang 2003; Li 2001; Qu 2005; Xu 2001; Yang 2000a; Yao 2003; Yuan 2003). No se pudo establecer contacto con los

autores de tres ensayos que se presentan en "Estudios en espera de evaluación" ([Qiu 1997](#); [Song 2002](#); [SRCG 1981](#)). Dos ensayos se identificaron como realmente ECA y cumplieron los criterios de inclusión ([Shi 2004](#); [Xue 1999](#)). De los ensayos incluidos, uno ([Shi 2004](#)) era un ensayo de tratamiento y el otro ensayo ([Xue 1999](#)) era de profilaxis y tratamiento. La información sobre las preparaciones herbarias de cada ensayo usadas en los ensayos incluidos, excluidos y en espera de evaluación se describen en la [Tabla 03](#).

Diseños de los estudios incluidos

Los detalles de los estudios incluidos aparecen en la tabla "Características de los estudios incluidos". Ambos estudios incluidos eran estudios con diseño de grupos paralelos controlados aleatorios.

Participantes de los estudios incluidos

El número de participantes en los dos estudios incluidos fue 61 y 951 respectivamente, con un total de 1012 participantes. En el ensayo [Shi 2004](#) los participantes eran niños de seis a diez años de edad, diagnosticados clínicamente con gripe B en un área epidémica. La duración de la enfermedad fue menor de 17 horas. Las pruebas de laboratorio excluyeron una infección bacteriana. En el ensayo [Xue 1999](#) los participantes eran personas sanas, así como personas clínicamente diagnosticadas con gripe A3/H3N2 en los dos primeros días de aparición de la enfermedad en un área epidémica.

En el ensayo [Xue 1999](#) los análisis estadísticos para la prevención y el tratamiento se realizaron por separado. Las personas que posteriormente contrajeron gripe en el estudio de prevención se incluyeron eventualmente en los análisis de tratamiento.

Intervenciones de los estudios incluidos

Las intervenciones en ambos ensayos eran hierbas medicinales chinas comparadas con fármacos antivirales. En el ensayo [Shi 2004](#), el aceite volátil extraído de Zedoary se comparó con ribavirina más vitamina C en inyección, usado durante tres a cinco días, junto con eritromicina administrada en ambos brazos para prevenir la infección bacteriana secundaria. En el ensayo [Xue 1999](#), se compararon preparaciones herbarias compuestas con la amantadina, ambas tomadas en forma de cápsulas durante siete días, en el estudio de tratamiento o de profilaxis.

Medidas de resultado de los estudios incluidos

Un ensayo ([Shi 2004](#)) evaluó la tasa de efectividad al final del tercer día, después del tratamiento, como la medida de resultado (recuperación/mejoría marcada/mejoría parcial/sin mejoría), según el período de defervescencia, el período y el grado de alivio de los síntomas. Se informaron reacciones adversas del aparato digestivo en ambos brazos del ensayo. El otro ensayo ([Xue 1999](#)) evaluó la incidencia de gripe al final del séptimo día después del tratamiento, como la medida de resultado del estudio de profilaxis; y la tasa de recuperación y la ineficacia al final del segundo día después del tratamiento, como la medida de resultado del estudio de tratamiento. En este estudio se definió la ineficacia como cualquier medida de efectividad diferente de la recuperación, que incluía la mejoría marcada, la mejoría parcial y ninguna mejoría como se estableció en esta revisión. Se mencionaron reacciones adversas en el aparato digestivo en el grupo control pero no se informaron datos. Ningún estudio estableció la duración de la desaparición de la fiebre u otro alivio de los síntomas o ambos como medidas de resultado.

CALIDAD METODOLÓGICA

Asignación aleatoria

Shi ([Shi 2004](#)) declaró que se usó el software estadístico New Drug Statistical Treatment (NDST) para generar la secuencia de asignación. Xue ([Xue 1999](#)) mencionó la asignación aleatoria pero no la describió. Después de realizar una entrevista por teléfono con el autor del ensayo se supo que la secuencia de asignación fue generada por programas de computación.

Ocultación de la asignación

Ninguno de los ensayos incluidos mencionó la ocultación de la asignación, después de realizar entrevistas por teléfono con los autores de los ensayos se supo que uno [Shi 2004](#) no ocultó la asignación y [Xue 1999](#) usó un método adecuado de ocultación de la asignación generado por una computadora central.

Cegamiento

Shi ([Shi 2004](#)) no mencionó el cegamiento, pero después de establecer contacto por teléfono con el autor del ensayo se supo que no se usó cegamiento. Xue ([Xue 1999](#)) mencionó el doble cegamiento. Ni los participantes ni los investigadores sabían qué intervenciones fueron administradas. Para asegurar el cegamiento, los fármacos en los dos brazos tenían la misma apariencia y se usó la misma vía y esquema de tratamiento.

Descripción de los retiros y las pérdidas durante el seguimiento, y análisis del tipo intención de tratar (intention-to-treat)

Ninguno de los estudios incluidos mencionaron los abandonos o realizaron un análisis por intención de tratar (intention to treat analysis).

En el ensayo [Xue 1999](#) hubo 519 participantes en el grupo con la intervención y 432 en el grupo control. No está claro si el desequilibrio del número de participantes entre los dos brazos se produjo por una asignación al azar inadecuada o por retiros durante el seguimiento, o por otra razón. Sin embargo, el autor del ensayo no dio una respuesta satisfactoria, porque no pudo recordar los detalles. Ambos estudios incluidos se consideraron en alto riesgo de sesgo y se calificaron como de categoría C.

RESULTADOS

No fue posible combinar los resultados de los estudios en un metanálisis debido a la heterogeneidad clínica. Por consiguiente, los resultados se presentan como el RR separado de cada estudio. No se realizaron los análisis de subgrupos o de sensibilidad planificados.

Recuperación

El E Shu You (aceite volátil extraído de Zedoary) mostró mejor resultado, sin diferencia significativa, que la ribavirina para la recuperación a los tres días de tratamiento ([Shi 2004](#): RR 2,18; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,87 a 5,43) y la cápsula Ganmao mostró un resultado significativamente mejor que la amantadina para la recuperación a los dos días de tratamiento ([Xue 1999](#): RR 5,17;

IC del 95%: 3,82 a 6,99).

Mejoría marcada

Solamente un estudio ([Shi 2004](#)) proporcionó datos en el análisis de la mejoría marcada sin diferencia significativa entre la E Shu You y la ribavirina para el tratamiento de la gripe (RR 1,02; IC del 95%: 0,45 a 2,29).

Mejoría parcial

En un estudio estaban disponibles en el análisis datos de mejoría parcial ([Shi 2004](#)) y mostró que no hubo diferencias significativas entre E Shu You y la ribavirina en el tratamiento de la gripe (RR 0,91; IC del 95%: 0,36 a 2,27).

Sin mejorías

[Xue 1999](#) evaluó el efecto terapéutico con las medidas de resultado recuperación e ineficacia al final de dos días de tratamiento. En este caso, la ineficacia se refería a mejoría marcada y mejoría parcial así como a ninguna mejoría, que se definió diferente a la mayoría de los estudios y de esta revisión. Por lo tanto, la tasa de ninguna mejoría, como se evaluó en esta revisión, no estaba disponible en este estudio. En el otro estudio ([Shi 2004](#)), E Shu You mostró una tasa inferior de ninguna mejoría que la ribavirina en el tratamiento de la gripe, sin diferencia significativa (RR 0,40; IC del 95%: 0,14 a 1,17).

Incidencia de gripe

En el estudio de profilaxis ([Xue 1999](#)) la incidencia de gripe fue menor estadísticamente significativa en el grupo con la cápsula Ganmao que en el grupo con amantadina, en siete días de tratamiento (RR 0,48; IC del 95%: 0,38 a 0,61).

Reacciones adversas

En un estudio hubo datos de las reacciones adversas ([Shi 2004](#)) y mostró una tasa inferior no estadísticamente significativa de reacciones adversas del aparato digestivo en el grupo con E You Shu y el grupo con ribavirina (RR 0,58; IC del 95%: 0,09 a 3,73).

DISCUSIÓN

Debido a la heterogeneidad clínica no se realizó el metanálisis. De los dos estudios incluidos, sólo uno indicó que las hierbas medicinales chinas pueden ser efectivas para prevenir la gripe y aliviar los síntomas de la gripe comparadas con los fármacos antivirales. Sin embargo, el número pequeño de participantes y de estudios, junto con la calidad deficiente de este estudio, no permite plantear conclusiones confiables.

Desde 2005, con el liderazgo del profesor Taixiang Wu del Centro Cochrane Chino (Chinese Cochrane Centre), los revisores investigaron ampliamente la calidad metodológica de más de 3000 supuestos ECA con entrevistas por teléfono a los autores principales de los ensayos. Los resultados inesperadamente frustraron a los revisores, porque sólo cerca de un 7% de los ensayos usaron métodos de asignación al azar correctos. En esta revisión actualizada se hicieron cambios importantes al restringir los criterios de inclusión de los estudios: (1) excluir los ECA falsos o cuasi aleatorios por entrevista por teléfono con los autores principales de los ensayos para conocer los procedimientos de asignación al azar. En la versión original de esta revisión se incluyeron estudios que parecían ser ECA, aun cuando no había ninguna descripción sobre la generación de la secuencia de asignación. Después de establecer contacto con los autores principales de los ensayos se comprobó que la versión anterior de esta revisión tenía un alto riesgo de sesgo por incluir ensayos controlados no aleatorios, porque estos ensayos pueden producir estimaciones mayores del efecto del tratamiento que los que tienen una asignación aleatoria ([Chalmers 1983](#)). La asignación cuasialeatoria también se asocia con sesgo considerable debido a que no se oculta la asignación ([Altman 1991](#)); (2) excluir los estudios que comparaban una hierba medicinal china con otra. En China se usan numerosas preparaciones herbarias artesanales y productos herbarios con patentes para la gripe, aunque no hay pruebas suficientes para apoyar su eficacia. Cuando se comparan dos medicinas herbarias queda la duda sobre si la relativamente mayor efectividad de una de las preparaciones fue realmente eficaz contra la gripe. Por lo tanto, se excluyeron los estudios que usaron las medicinas herbarias en el grupo control y se mantuvieron las que usaron como control placebo o los fármacos generalmente usados, como los antivirales y los analgésicos antipiréticos.

La mayoría de los estudios recuperados no describieron adecuadamente la metodología usada, lo que pudo haber confundido la revisión por la inclusión de ensayos no ECA y por clasificar los ensayos en la categoría B en lugar de C, si no se hubieran aclarado los detalles. Entrevistar a cada autor principal antes de decidir si se incluían los ensayos, cuando los detalles metodológicos no estaban informados, fue un proceso agotador pero necesario. El contacto con los autores por teléfono fue más efectivo que por correo debido a que hubo una tasa de respuesta mayor y porque no da tiempo a los autores de los ensayos a fabricar detalles artificiales. Sin embargo, incluso después de confirmar que realmente la asignación era al azar, se encontró que la calidad metodológica de los estudios era todavía deficiente.

La ocultación de la asignación es un marcador importante de la calidad del ensayo. En un estudio de 250 ensayos controlados de 33 metanálisis en el embarazo y parto, los investigadores encontraron que los supuestos ECA con ocultación de la asignación inadecuada y poco clara produjeron estimaciones mayores de los efectos del tratamiento (41% y 33%, respectivamente, como promedio) que los ensayos en los que los autores informaron la ocultación adecuada ([Schulz 1995](#)). Sin embargo, muy pocos artículos potenciales considerados en esta revisión informaron o realizaron ocultación de la asignación; uno de los dos ensayos incluidos no ocultó la asignación, lo que produjo alto riesgo de selección y sesgo confuso.

En uno de los ensayos incluidos, no se realizó cegamiento de los participantes o de los investigadores, lo que llevó a un alto riesgo de sesgo de rendimiento. Ninguno de los estudios mencionó el cegamiento de los evaluadores de resultado, lo que suscita sospechas de que hubo sesgo de detección. Puede existir sesgo de publicación, ya que todos los estudios incluidos se publicaron en chino y no se encontraron artículos primarios que informen resultados negativos. En un estudio, la enorme diferencia del número de participantes entre los dos brazos generó la sospecha de que la asignación al azar fue inadecuada o de que un número significativo de retiros pueden haber causado un sesgo de selección o de deserción alto ([Xue 1999](#)).

Durante el proceso de entrevistar a los autores de los ensayos se comprendió que fue difícil para ellos realizar el doble cegamiento debido a ciertas características asociadas con las hierbas medicinales chinas, por ejemplo, el aroma y la apariencia. En un estudio se usaron cápsulas ([Xue 1999](#)). Otros métodos incluían extractos de las medicinas herbarias administradas por inyección con el uso de

una cubierta opaca alrededor del envase del líquido si la hierba era de un color particular. Muchos de los ensayos se realizaron para evaluar la eficacia de una planta antes de tomar la costosa decisión de producirla como una medicina patentada y el doble cegamiento es casi imposible.

Todos los pacientes en los estudios incluidos fueron diagnosticados por epidemiología, síntomas clínicos y pruebas de rutina. Es posible que la enfermedad de algunos participantes con otras infecciones respiratorias agudas como el resfriado común no causado por el virus de la gripe pueda haberse diagnosticado como gripe y estuvieran incluidos en los ensayos. La duración de la enfermedad fue diferente entre los estudios potenciales identificados para la inclusión. Pudo haber infecciones bacterianas secundarias u otras complicaciones que dificultaron el tratamiento de la gripe, aunque los autores de los ensayos no la encontraron o no la informaron.

En la práctica de la MTCh las preparaciones herbarias deben coincidir con el tipo de "zheng", lo que se equipara con un diagnóstico. Se alienta a los autores de los ensayos a que expliquen cada "zheng" al usar los términos médicos convencionales, para facilitar a los médicos y a los consumidores la elección de una preparación apropiada.

En cuanto a las intervenciones, se consideraron aceptables como controles los fármacos antivirales y analgésicos antipiréticos más frecuentemente usados. Sin embargo, hay posibilidad de sesgo. Si el autor del ensayo sabe que se usó un fármaco "positivo" y el estudio fue un estudio del tipo "prueba de igual efecto", existe el riesgo potencial de que los detectores de resultado consideren que los resultados fueron similares en los dos grupos. En este caso, aun el doble cegamiento es inútil. Si es una "prueba de mayor efecto", los autores del ensayo tienden a sobrestimar el efecto en el grupo con tratamiento si la ocultación de la asignación y el cegamiento fueron inadecuados. Cuando una hierba medicinal china combinada con una intervención supuestamente "positiva" es más efectiva para tratar la gripe que el fármaco "positivo" solo, esta hierba medicinal se considera efectiva. Una opción sería comparar las hierbas medicinales chinas con un placebo (también se recomienda comparar primero con un placebo para probar su efectividad y posteriormente comparar con otro tratamiento que fue probado contra placebo y probó ser efectivo), con otro fármaco "positivo" administrado en ambos brazos.

Aunque las medicinas herbarias chinas como un tratamiento para la gripe y el método de elaboración de estas medicinas se aceptan generalmente en China, no puede especificarse la mayoría de los constituyentes de los preparados farmacológicos usados en los ensayos. Esta situación difiere notablemente de los fármacos utilizados en la medicina occidental, de los que se conocen los constituyentes químicos, sus cantidades, y el porcentaje de cualquier impureza o contaminantes. Además, la variación entre los diferentes lotes de producción de las medicinas occidentales se mantiene dentro de límites específicos. Por contraste, la variación entre las formulaciones y los lotes de agentes farmacológicos es inevitable en la MTCh, aunque el Gobierno Chino fija los límites aceptables de variación. Esta variación es un factor que puede contribuir a la heterogeneidad entre los diferentes resultados de los estudios. La aplicación de los signos de MTCh es también limitada porque no todos los conocen. Sin embargo, se debe aceptar que el concepto general del tratamiento en la MTCh es diferente del usado en la medicina occidental.

La definición de las medidas de resultado y del momento de las medidas fue diferente entre los estudios. Las medidas de resultado, reglamentadas en la primera versión de esta revisión, se basaron en una evaluación subjetiva con datos dicotómicos de la defervescencia y del retiro de los síntomas. Se pudo haber perdido información adicional de los estudios que no usaron las medidas de resultado declaradas en la revisión original. En esta revisión actualizada se agregaron los datos continuos de la duración de la defervescencia y del retiro de los síntomas, así como la incidencia de gripe en los estudios de profilaxis. En uno de los estudios incluidos ([Shi 2004](#)) el ibuprofeno se agregó temporalmente a los pacientes con fiebre alta, mientras que no se proporcionaron los datos de cuantos participantes en cada grupo recibieron el fármaco extra. Esta conducta puede haber influido en los resultados.

Los signos de la MTCh son medidas de resultado importantes en la práctica tradicional. En la próxima actualización de esta revisión se considerará incluir los signos de la MTCh como una medida de resultado secundaria o adicional. Sin embargo, es difícil comparar o cuantificar los signos de la MTCh porque constituyen medidas de resultado subjetivas. Por ejemplo, "mai xiang" se equipara a las presentaciones del pulso. Diagnosticar el "mai xiang" en la MTCh es una técnica compleja y difícil, dependiente de la experiencia del médico de la MTCh. Los investigadores de la MTCh y los médicos deben encontrar un método de referencia (gold standard) reproducible y fácil de practicar para medir los signos de la MTCh.

En un esfuerzo oportuno, el Chinese Evidence-Based Medicine Centre of the Ministry of Health of the People's Republic of China, el Centro Cochrane Chino (Chinese Cochrane Centre), el Ministry of Education of Virtual Research Centre of Evidence-Based Medicine, el Chinese Clinical Trial Register y el West China Hospital of Sichuan University, así como 48 revistas en China han adoptado el primer paso a la publicación de la declaración conjunta del Establishing Chinese Clinical Trial Registration and Publishing System que promoverá la transparencia y la calidad de los ensayos clínicos chinos. Se espera que más revistas y ensayos se sumen a este programa.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

Las pruebas existentes hasta el presente son demasiado débiles para apoyar o rechazar el uso de cualquier hierba medicinal china para prevenir o tratar la gripe sin complicaciones.

Implicaciones para la investigación

Se necesitan más estudios, realizados en todo el mundo, con calidad metodológica alta, un gran número de participantes y buena información para aportar pruebas más sólidas. La información sobre la realización de los ensayos debe informarse detalladamente según las guías CONSORT ([Moher 2001](#)). El establecimiento del Registro de Ensayos Clínicos Chino (Chinese Clinical Trial Register) y la publicación de la declaración conjunta del Establishing Chinese Clinical Trial Registration and Publishing System han significado el primer paso para producir ensayos clínicos de alta calidad que satisfagan los criterios internacionales. Más revistas y ensayos clínicos deben sumarse a este programa. La intervención en el grupo control debe ser un placebo, ningún tratamiento o el fármaco antiviral y analgésico antipirético más frecuentemente usado, pero no medicinas herbarias o la combinación de fármacos más medicinas herbarias, hasta que se pruebe que son efectivas para la gripe. Se aceptan las cointervenciones administradas por igual en ambos brazos. La duración de la enfermedad al inicio debe estar restringida y si la economía lo permite deben realizarse pruebas de laboratorio (análisis de sangre habituales, pruebas séricas o exámenes de patógenos) y radiografías de tórax para definir los criterios de inclusión y exclusión. También debe prestarse atención a la definición de las medidas de resultado y a la incidencia de reacciones adversas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Elizabeth Dooley su ayuda. Drs. Leonard Leibovici, Bob Douglas, Alyson Huntley, y Amy Kathleen Godfrey Arkle por las útiles observaciones y el asesoramiento de la primera versión; y a Ruth Foxlee por su útil asesoramiento para elaborar la estrategia de búsqueda. Finalmente se agradece a Anca Zalmanovici, Shirley Manknell, George Lewith y Mark Jones por las útiles observaciones y el asesoramiento para esta versión actualizada.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno conocido.

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Shi 2004
Methods	Trial design: randomised controlled parallel study Randomisation procedure: random number generated by NDST statistical software Blinding: no blinding
Participants	Country: China Setting: Hangzhou, Zhejiang province 61 children patients with type-B gripe (32 cases in therapy group, 29 cases in control group) Diagnostic criteria: (1) sudden fever; (2) accompanied with respiratory catarrh symptoms or alimentary tract symptoms such as abdominal pain, vomiting, diarrhoea. Examination of stool sample and vomitus under microscope was negative; (3) may be accompanied with headache and myalgia; (4) physical examination found diffused congestion of pharyngeal cavity or hyperplasia of lymph follicle in the pharyngeal posterior wall; (5) over 5 people who had been in touch had similar symptoms; (6) WBC count of routine blood test was normal or decreased, neutrophil cell count was normal or lymphatic cell count was high Baseline: gender, age, disease duration, and severity of disease were similar in the two groups (P > 0.05) Withdrawal: not reported
Interventions	1. HMCh group (trial group): E Shu You glucose injection containing 0.1 g E Shu You and 12.5 g glucose per 250 ml injection (10 mg/kg/d iv q.d.) 2. Control group: ribavirin injection (10?15 mg/kg/d) + vitamin C (50 mg/kg/d) + 10% glucose 500 ml: 10% normal saline 10 ml iv q.d. Erythromycin capsule 30 ? 50 mg orally b.i.d. was given to both groups. Ibuprofen was given temporarily to patients with high fever Treatment duration was 3 to 5 days
Outcomes	Recovery: temperature falls to normal within 72 hours, symptoms and physical signs had improved by more than 90% Marked improvement: temperature falls to normal within 72 hours, symptoms and physical signs had improved by more than 70% General improvement: temperature falls but not to normal within 72 hours, symptoms and physical signs had improved by more than 30% No improvement: temperature does not falls or even increased within 72 hours, symptoms and physical signs had improved by less than 30%
Notes	Gripe virus B was isolated by CDC in Hangzhou city in this local epidemics
Allocation concealment	D - Not used
Study	Xue 1999
Methods	Trial design: randomised controlled parallel study Randomisation procedure: the allocation sequence was generated by computer software Blinding: double-blinding
Participants	Country: China Setting: gripe epidemic area 951 healthy participants and participants with gripe were recruited in this trial (519 cases in therapy group with 124 gripe participants, M/F 316/203; 432 in control group with 89 gripe participants M/F 263/169) Data from healthy participants on entrance were used for analyses of the prevention study. Data from those with gripe on entrance and who subsequently developed gripe from the prevention study were used in the treatment analyses All the participants had similar typical gripe symptoms and disease duration within 48 hours In the treatment study: 202 participants were in the therapy group and 230 participants were in the control group Withdrawal: not reported
Interventions	1. HMCh group (trial group): Ganmao capsule (3.5 g, t.i.d, orally) 2. Control group: amantadine capsule (0.07 g, t.i.d, orally) Therapy duration was 7 days for both prevention and treatment studies

Outcomes	Gripe morbidity within 7 days of treatment Recovery: the systemic symptoms and local typical symptoms clear within 24 h to 48 h after administration Ineffectiveness: the rest of patients other than who achieved recovery were defined as inefficacy Patients using other drugs during the study were not included in the effectiveness statistics
Notes	Gripe virus A3 was isolated by CDC in Tianjin city in local epidemics
Allocation concealment	A - Adequate

b.i.d: twice a day
 CDC: Centers for Disease Control and Prevention
 h: hours
 t.i.d: three times a day
 q.d: once a day
 M/F: male/female
 NDST: New Drug Statistical Treatment
 HMCh: Traditional Chinese Medicine
 WBC: white blood cell

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Du 1991	It was claimed to be an 'RCT'. We telephone interviewed the original author and learned that it was not an RCT
Hamazaki 2006	Outcome measures were hemagglutinin titers and natural killer (NK) activity which did not match our outcome measures regulated in this review
Hang 1998	Observation duration (3 to 5 days) exceeded the criteria of observational span specified in this review
Hou 2002	It was claimed to be an 'RCT'. We telephone interviewed the original author and learned that it was a quasi-RCT of alternative allocation
Huang 2003	A quasi-RCT. Participants were allocated according to the entry odd/even days
Jiang 2003	One HMCh was compared with another HMCh
Jin 1998	Complications of gripe were included in this study
Kubo 2007	The drug used was a Japanese herbal medicine
Li 2001	It was claimed to be an 'RCT'. We telephone interviewed the original author and learned that it was not an RCT
Li 2005	Participants had severe gripe with complications
Lindenmuth 2000	Participants had severe gripe with complications with the common cold and gripe were not analysed separately
Liu 2002	The participants had severe gripe with pneumonia complication - found by lab tests and chest radiographs
Lu 2004	Participants with common cold and gripe were included, and data for gripe were not separately reported
Qu 2005	It was claimed to be an 'RCT'. We telephone interviewed the original author and learned that it was a quasi-RCT. Participants were allocated according to entry odd/even day
Wang 2001	Herbal medicine were compared with chemical medicine plus another Chinese patent medicine
Xu 2001	It was claimed 'RCT'. We telephone interviewed the original author and learned that it was a quasi-RCT of alternative allocation
Yang 2000a	It was claimed 'RCT'. We telephone interviewed the original author and learned that it was a quasi-RCT of alternative allocation
Yang 2000b	Herbal medicines were compared with chemical medicines plus another Chinese patented medicine
Yang 2005a	One HMCh was compared with another HMCh
Yang 2005b	One HMCh was compared with another HMCh
Yao 2003	It was claimed 'RCT'. We telephone interviewed the original author and learned that it was a quasi-RCT of alternative allocation
Yu 2000	One HMCh was compared with a chemical medicine plus another HMCh
Yuan 2003	It was claimed 'RCT'. We telephone interviewed the original author and learned that it was not an RCT
Zeng 2004	Herbal medicines were compared with chemical medicines plus another Chinese patented medicine. The patients had complications of pneumonia, bronchitis and tonsillitis
Zhang 2000	The patients had the complication of pneumonia, found by lab tests and chest radiographs
Zhang 2002	One HMCh was compared with another HMCh
Zhang 2004	One HMCh was compared to another HMCh plus an antiviral drug
Zhang 2005	One HMCh was compared with another HMCh
Zhao 2006	One HMCh was compared with another HMCh

Study

Reason for exclusion

Zhong 2005 One herbal medicine was compared to another Chinese patented medicine

RCT: randomised controlled trial
 HMCh: traditional Chinese medicine

TABLAS ADICIONALES

Table 01 Medicinal herbs for gripe

Latin name	Common name	Properties, tastes	Function
Herba Schizonepetae	Schizonepeta	Pungent, slightly warm	1. Expel wind, release the symptoms. 2. Promote the formation of eruption. 3. Stop bleeding and ablate boils. 4. Restrains and kills bacteria. 5. Tranquilliser, analgesic. 6. Anti-inflammation, anti allergy
Radix Ledebouriellae	Ledebouriella root	Pungent, slightly warm	1. Expel wind and relieve the symptoms. 2. Expel wind, dampness and alleviates pain. 3. Antipyretic, antiinflammatory, analgesic. 4. Relieve spasms. 5. Stops diarrhoea
Radix Bupleuri	Bupleurum root	Pungent, bitter and slightly cold	1. Reduce and disperse fever. 2. Relax constrained "gan qi" and alleviate mental depression. 3. Improve immune function. 4. Regulate the flow of "qi" to relieve pain. 5. Tranquillises the mind, stop coughing. 6. Anti-inflammatory, anti-gripe, anti-mycobacterium, tuberculosis. 7. Reduce plasma cholesterol. 8. Strengthen body immunity
Radix Peucedani	Peucedanum root	Bitter, sour and slightly cold	1. Descend "qi" and expel phlegm. 2. Disperse wind heat. 3. Dilate coronary artery. 4. Inhibit gripe virus. 5. Relieve pain, tranquilliser
Radix Platycodi	Platycodon root	Bitter, sour, medium	1. Promote the dispersing function of the lungs, relieve sore throat. 2. Expel phlegm and evacuate pus. 3. Relieve cough. 4. Anti-inflammatory. 5. Tranquilliser, relieve pain and reduce fever. 6. Inhibit gastric juice secretion, anti-gastric ulcer. 7. Reduce blood sugar. 8. Reduce blood lipid
Rhizoma Zingiberis Recens	Fresh ginger	Pungent, slightly warm	1. Induce diaphoresis and relieve the symptoms. 2. Warm the mid section of the abdomen and alleviate vomiting. 3. Warm the lungs to arrest cough. 4. Reduce the poisonous effect of other herbs
Fructus Forsythiae	Forsythia fruit	Bitter, slightly cold	1. Clear away pathogenic fever from the body. 2. Treat boils and resolve masses. 3. Control gripe virus. 4. Resist bacteria. 5. Reduce diuresis. 6. Resist hepatic injury. 7. Relieve vomiting
Radix Isatidis	Isatis root	Bitter, cold	1. Clear away heat and toxic material. 2. Remove pathogenic heat from blood and relieve sore throat. 3. Resist virus. 4. Resist bacteria
Radix Puerariae	Pueraria root	Sweet, pungent and cool	1. Reduce fever. 2. Stimulate the rash of measles to appear on surface of skin. 3. Control diarrhoea. 4. Relieve spasms. 5. Invigorate vital function and promote the production of body fluid. 6. Reduce blood pressure. 7. Relieve coronary heart disease and angina pectoris. 8. Improve cerebral circulation
Folium Mori	Mulberry leaf	Bitter, sweet and cold	1. Expel wind and clear heat from the lungs. 2. Clear the liver and the eyes. 3. Remove heat from blood to arrest bleeding. 4. Restrain and kill bacteria. 5. Lower blood pressure, reduce blood lipid
Flos Chrysanthemi	Chrysanthemum	Pungent, sweet, bitter and slightly cold	1. Disperse wind and clear heat. 2. Clear away liver heat and brighten the eyes. 3. Restrain and kill bacteria, anti-inflammation. 4. Increase volume of blood flow of coronary artery. 5. Increase oxygen consumption of heart. 6. Reduce blood pressure
Fructus Arctii	Chrysanthemum	Pungent, bitter, and cold	1. Disperse wind heat. 2. Reduce fever and relieve swelling. 3. Benefit the throat. 4. Stimulate rashes to appear on surface of skin

Table 02 Interpretation of the results in every study

Study ID	Interventions	Recovery	Marked improvement	Partial improvement	No improvement	defervescence	Symptoms clearance	Adverse reaction	Interpretatic
Xue 1999	Ganmao capsule versus amantadine	RR 5.17, 95% CI 3.82 to 6.99	Data not available	Data not available	Data not available	Data not available	Data not available	Adverse reaction in alimentary tract was mentioned in control group but with statistic data was not available	Ganmao Capsule can improve recovery better than amantadine group but difference at the end of tw days of

Study ID	Interventions	Recovery	Marked improvement	Partial improvement	No improvement	defervescence	Symptoms clearance	Adverse reaction	Interpretatic treatment
Shi 2004	E Shu You versus ribavirine	RR 2.18, 95% CI 0.87 to 5.43	RR 1.02, 95% CI 0.45 to 2.29	RR 0.91, 95% CI 0.36 to 2.27	RR 0.40, 95% CI 0.14 to 1.17	Data not available	Data not available	RR 0.58, 95% CI 0.09 to 3.73	There were no significant differences between E Shu You and ribavirine in the effectiveness and adverse reactions for treating gripe

Table 03 The composition of preparations of HMChs

Study ID	HMChs preparation	English HMCh name	Pinyin HMCh name
Yao 2003	Modified Ganlu Xiaodu Dan	Blackberrykiky Rhizome 10 g, Drug Sweetlad Rhizome 10 g, Sichuan Fritillaria bulb 10 g, Scutellaria Root 10 g, Villos Amomum Fruit 6 , Virgate Wormwood Herb 30 g, Weeping Forsythia Capsule 10 g, Peppermint 10 g, Bentong 10 g, Liuyisan 15 g, Fortune Eupatorium Herb 10 g, Indigowoad Root 30 g, Indigowoad Leaf 30 g	Shegan 10 g, Changpu 10 g, Chuanbei 10 g, Huangqin 10 g, Sharen 6 , Yinchen 30 g, Lianqiao 10 g, Bohe 10 g, Bentong 10 g, Liuyisan 15 g, Peilian 10 g, Banlangen 30 g, Daqingye 30 g
Yuan 2003	Jiang Fang Yin Qiao Tang	Fineleaf Schizonepeta Herb 10 g, Divaricate Saposhnikovia Root 10 g, Honeysuckle Flower 15 g, Weeping Forsythiae capsule 15 g, Incised Notopterygium Rhizome 10 g, Red Thorowax Root 15 g, Platycodon Root 10 g, Whiteflower Hogfennel Root 10 g, Peppermint 5 g, Kudzuvine Root 10 g, Indigowoad Leaf 15 g, Fresh Liquorate Root 5 g	Jingjie 10 g, Fangfeng 10 g, Yinhuo 15 g, Lianqiao 15 g, Qianghuo 10 g, Chaihu 15 g, Jiegeng 10 g, Qianhu 10 g, Bohe 5g, Gegen 10 g, Daqingye 15 g, Shenggancao 15 g
Jiang 1981	Baihua Baijiang Chongji	Whiteflower Patrinia Herb	Baijiangcao
Xue 1999	Ganmao Capsule	Japanese Honeysuckle stem, Baical Skullcap Root, Platycodon Root, Bitter Apricot Seed, Fineleaf Schizonepeta Herb, Divaricate Saposhnicovia Root, Fresh Liquoric Root	Rendongteng, Huangqi, Jiegeng, Xingren, Jingjie, Fangfeng, Shenggancao
Wang 2001	Modified Qiang Bang Pu Bo Tang he Chai Pin Tang	Incised Notopterygium Rhyzome, Great Burdock Achene, Mongolian Dandelion Herb, Peppermint, Red Thorowax Root, Baical Skullcap Root, Pinellia Tuber, Tangerine Peel, Swordlike Atractylodes Rhizome, Official Magnolia Bark	Qianghuo, Niubangzi, Pugongying, Bohe, Chaihu, Huangqin, Banxia, Chenpi, Cangshu, Houpu
Wang 2001	Qing Kai Ling	Cholic acid, Nacre, Hyodeoxycholic acid, Cape Jasmine Fruit, Buffalo Horn, Indigowoad Root, Baical Skullcap Root, Honeysuckle flower	Danshuan, Zhenzhumu, Zhu Quyang Dansuan, Zhizi, Shuiniujiao, Banlangen, Huangqingan, Jinyinhua
Yu 2000	Liugan Heji	Fineleaf Schizonepeta Herb 10 g, Divaricate Saposhnikovia Root 10 g, Honeysuckle Flower 15 g, Weeping Forsythiae capsule 15 g, Incised Notopterygium Rhizome 10 g, Red Thorowax Root 15 g, Platycodon Root 10 g, Whiteflower Hogfennel Root 10 g, Peppermint 5g, Kudzuvine Root 10 g, Indigowoad Leaf 15 g, Fresh Liquorate Root 5g	Jinyinhua 15 g, Lianqiao 15 g, Banlangen 20 g, Daqingye 20 g, Jingjie 10 g, Fangfeng 10 g, Sangye 10 g, Shigao 30 g, Huangqin 12g, Jiegeng 10 g, Xingren 10 g, Gancao 10 g
Yu 2000	Fufang Daqingye	Indigowoad leaf, Honeysuckle Flower, Incised Notopterygium Rhizome, Bistort Rhizome, Rhubarb	Daqingye, Jinyinhua, Qianghuo, Quanshen, Dahuang
Du 1991	Bo Hao Sanhua Yin	Peppermint 10 g, Sweet Wormwood Herb 10 g, Honeysuckle Flower 10 g, Chrysanthemum 10 g, Common Goldenod Herb 10 g, Cassia Twig 2 g	Bohe 10 g, Qinghao 10 g, Yinhuo 10 g, Juhua 10 g, Yizhihuanghua 10 g, Guizhi 2 g
Yang 2000b	Chai Ge Jieji Tang Jiawei	Red Thorowax Root 10 g, Kudzuvine Root 30 g, Incised Notopterygium Rhizome 30 g, Platycodon Root 12 g, Crude Gypsum 30 g, Baical Skullcap Root 12g, White Paeony Root 10 g, Dahurian Angelica Root 12g, Weeping Forsythia Capsule 30 g, Divaricate Saposhnikovia Root 10 g, Tangerine Peel 10 g, Liquoric Root 10 g, Fresh Ginger 6 g , Chinese Date 10 g	Chaihu 10 g, Gegen 30 g, Qianghuo 30 g, Jiegeng 12 g, Shengshigao 30, Huangqin 12g, Baishao 10 g, Baizhi 12g, Lianqiao 30 g, Fangfeng 10 g, Chenpi 10 g, Gancao 10 g, Shengjiang 6 , Dazao 10 g

Study ID	HMChs preparation	English HMCh name	Pinyin HMCh name
Zhang 2002	Chaihu Guizhi Tang Jiawei Fang	Red Thorowax Root, Pinellia Tuber, Cassia Twig, Baical Skullcap Root, Ginseng, Peony Root, Chinese Date, Fresh Ginger, Liqueur Root	Chaihu, Banxia, Guizhi, Huangqin, Renshen, Shaoyao, Dazao, Shengjiang, Gancao
Hou 2002	Shuang Jie Tang	Crude Gypsum 30 g, Common Anemarrhena Rhizome 10 g, Honeysuckle Flower 30 g, Weeping Forsythia Capsule 10 g, Fineleaf Schizonepeta Herb 6 , Peppermint 6 , Antelope Horn Powder 0.3g, Red Thorowax Root 10 g, Great Burdock Achene 10 g, Mulberry Twig 10 g, Reed Rhizome 60g, Fresh Liqueur Root 6	Shengshigao 30 g, Zhimu 10 g, Jinyinhua 30 g, Lianqiao 10 g, Jingjiehui 6 , Bohe 6 , Lingyangjiaofen 0.3g, Chaihu 10 g, Niubangzi 10 g, Sangzhi 10 g, Lumaogen 60g, Shenggancao 6
Xu 2001	Da Qing Long Tang	Grilled Ephedra Herb 10 g, Cassia Twig 10 g, Gypsum 30 g, Apricot Seed 12 g, Grilled Liqueur Root, 3 pieces of Ginger, 10 Chinese Dates	Zhimahuang 10 g, Guizhi 10 g, Shigao 30 g, Xingren 12 g, Zhigancao 6 , 3 pieces of Shengjiang, 10 Dazao
Shi 2004	E Shu You Zedoary	Zedoary	Ezhu
Hamazaki 2006	Bu Zhong Yi Qi Tang	Membranous Milkvetch Root / Mongolian Milkcatch Root, Gingseng, Liqueur Root, Largehead Atractylodes Rhizome, Chinese Angelica, Tangerine Peel, Chinese Thorowax Root /Red Thorowax Root, Largetrifolious Bugbane Rhizome	Huangqi, Renshen, Gancao, Baizhu, Danggui, Chenpi, Shengma, Chaihu
Hang 1998	Yuxingcao Koufu Ye	Heartleaf Houttuynia Herb, Baical Skullcap Root, Indigowoad Root, Weeping Forsythiae Capsule, Honeysuckle Flower	Yuxingcao, Huangqin, Banlangen, Lianqiao, Jinyinhua
Huang 2003, Liu 2002	Yuxingcao injection	Extract from Heartleaf Houttuynia Herb for injection	Yuxingcao
Jiang 2003	Yinhua Jiedu Granule	Honeysuckle Flower, Sweet Wormwood Herb, Fineleaf Schizonepeta Herb, Peppermint, Wild Chrysanthemum	Jinyinhua, Qinghao, Jingjie, Bohe, Yejuhua
Jin 1998	Shouqi Jiedu Decoction	Chinese Thorowax Root /Red Thorowax Root 15g, Honeysuckle Flower 15g, Cyrtomium Rhizome 15g, Sweet Wormwood Herb 10 g, Baical Skullcap Root 10 g, Baical Skullcap Root 20 g, Gypsum 30 g, Reed Rhizome 30 g, Raw Liqueur Root 6 g	Chaihu 15g, Yinhua 15g, Guanzhong 15g, Qinghao 10g, Huangqin 10g, Daqingye 20g, Shengshigao 30g, Lugan 30, Shenggancao 6g
Li 2005	Chuan Hu Ning injection	Extract from Common Andrographis Herb for injection	Chuanxinlian
Li 2005	San Shi decoction	Raw Gypsum, Gypsum Calcite, Talc Talcum, Ricepaperplant Pith, Apricot Seed, Lalang Grass Rhizome, Honeysuckle Flower, Weeping Forsythiae Capsule, Lotus Leaf, Indigowoad Root, Liqueur Root	Shengshigao, Hanshuishi, Huashi, Tongcao, Xingren, Maogen, Jinyinhua, Lianqiao, Heye, Banlangen, Gancao
Lu 2004	Shuanghuanglian Kou Fu Ye	Honeysuckle Flower, Baical Skullcap Root, Weeping Forsythiae Capsule	Jinyinhua, Huangqin, Lianqiao
Qu 2005	Tan Re Qing injection	Baical Skullcap Root, Bear Gall Powder, Antelope Horn, Honeysuckle Flower, Weeping Forsythiae Capsule	Huangqin, Xiongdanfen, Shanyangjiao, Yinhua, Lianqiao
Yang 2000a	Redu Jing Kou Fu Ye	Membranous Milkvetch Root , Natural Indigo, Redroot Gromwell Root, Root Bark of Peony Tree, Baical Skullcap Root, Zedoary, Chinese Angelica, Peach Seed	Huangqi, Qingdai, Zhicao, Danpi, Huangqin, Eshu, Danggui, Taoren
Yang 2005a, Yang 2005b	Lianhuaqingwen capsule	Weeping Forsythiae Capsule, Honeysuckle Flower, Ephedra Herb, Male Fern Rhizome, Indigowoad Root, Gypsum, Peppermint, Wrinkled Gianthyssop Herb, Rhodiola quadrifida, Heartleaf Houttuynia Herb, Rhubarb, Bitter Apricot Seed, Liqueur Root	Lianqiao, Jinyinhua, Zhimahuang, Mianmaguanzhong, Banlangen, Shigao, Bohena, Guanghuoxiang, Hongjingtian, Yuxingcao, Dahuang, Chaokuxingren, Gancao
Zeng 2004	Yinma mixture	Honeysuckle Flower 15 g, Ephedra Herb 10 g, Weeping Forsythiae Capsule 15 g, Bitter Apricot Seed 10 g, Platycodon Root 10 g, Great Burdock Achene 15 g, Peppermint 12 g, Cicada Slough 15 g, Baical Skullcap Root 12 g, Raw Gypsum 80 g, Cape Jasmine Fruit 15 g, Chinese Wolfberry Root-bark 15 g, Red Thorowax Root 15 g, Liqueur Root 6 g, Indigowoad Leaf 20 g	Yinhua 15 g, Mahuang 10 g, Lianqiao 15 g, Xingren 10 g, Jugeng 10 g, Niubangzi 15 g, Bohe 12 g, Chantui 15 g, Huangqin 12 g, Shengshigao 80 g, Zhizi 15 g, Digupi 15 g, Chaihu 15 g, Gancao 6 g, Daqingye 20 g

Study ID	HMChs preparation	English HMCh name	Pinyin HMCh name
Zhang 2000, Zhang 2004	Yiqi Qingjie Fa (Gripe No. 1)	Manyflower Solomonseal Rhizome, Fragrant Solomonseal Rhizome, Pinellia Tuber, Red Thorowax Root, Common Hongfennel Root, Platycodon Root, Great Burdock Achene, Baical Skullcap Root, Raw Liquoric Root, Indigowoad Root, Honeysuckle Flower, Figwort Root	Huangjing, Yuzhu, Banxia, Chaihu, Qianhu, Jugeng, Niubangzi, Huangqin, Shenggancao, Banlangen, Jinyinhua, Xuanshen
Zhang 2005	Gan Qing Dai Paoji	Capsule, Raw Gypsum, Baical Skullcap Root, Figwort Root, Red Thorowax Root, Large leaf Gentian Root, Platycodon Root, Apricot Seed, Thunberg Fritillary Bulb, Common Coltsfoot Flower, Indigowoad Root, Cicada Slough, Peppermint, Liquoric Root	Jinyinhua, Lianqiao, Shengshigao, Huangqin, Xuanshen, Chaihu, Qinghao, Qinjiao, Jugeng, Xingren, Zhemubei, Kuandonghua, Banlangen, Chanyi, Bohe, Gancao
Zhao 2006	kang liu gan he ji	Peppermint 9 g, Golden Thread 9 g, Weeping Forsythiae Capsule 10 g, Fine leaf Schizonepeta Herb 10 g, Sweet Wormwood Herb 10 g, Indigowoad Root 10 g, Indigowoad Leaf 10 g, Red Thorowax Root 10 g, Baical Skullcap Root 10 g, Membranous Milkvetch Root 15 g, Ephedra Herb 6 g, Ovienvine 12 g, Heartleaf Houttuynia Herb 30 g	Bohe 9 g, Huanglian 9 g, Lianqiao 10 g, Jingjie 10 g, Qinghao 10 g, Banlangen 10 g, Daqingye 10 g, Chaihu 10 g, Huangqin 10 g, Huangqi 15 g, Mahuang 6 g, Qingfengteng 12 g, Yuxingcao 30 g
Zhong 2005	Lu Qing granule	Antelope Horn Powder, Gypsum, Common Anemarrhena Rhizome, Reed Rhizome, Indigowoad Root, Red Paeony Root, Rhubarb, Forbes Notopterygium Rhizome, Sweet Wormwood Herb, Honeysuckle Flower, Weeping Forsythiae Capsule, Chinese Mosla Herb, Indigowoad Leaf	Linyangjiaofen, Shigao, Zhimu, Lugen, Banlangen, Chishao, Dahuang, Qianghuo, Qinghao, Jinyinhua, Lianqiao, Xiangru, Daqingye
Qiu 1997	Mixture of Xiao Chaihu decoction, Zhizi Gu decoction and Biyu Shan	Red Thorowax Root 10 g, Fermented Soya Beans 10 g, Pinellia Rhizome 10 g, Silkworm Feculae 10 g, Baical Skullcap Root 10 g, Raw Cape Jasmine Fruit 10 g, Jasper Powder 10 g, Danshen Root 10 g, 5 Chinese Dates	Chaihu 10 g, Dougu 10 g, Fabanxia 10 g, Chansha 10 g, Huangqin 10 g, Shengshanzhi 10 g, Biyusan 10 g, Dangshen 10 g, 5 Dazhao
Song 2002	Shubiao Jiedu Yin	Indigowoad Root 30 g, Honeysuckle Flower 30 g, Vietnamese Sophora Root 15 g, Kudzuvine Root 15 g, Thunberg Fritillary Bulb 15 g, Incised Notopterygium Rhizome 10 g, Baical Skullcap Root 9 g, Great Burdock Achene 12 g, Cyrtomium Rhizome 12 g, Peppermint Leaf 6 g, Platycodon Root 8 g, Weeping Forsythiae Capsule 20 g	Banlangen 30 g, Erhua 30 g, Shandougen 15 g, Gegen 15 g, Zhebeimu 15 g, Qianghuo 10 g, Huangqin 9 g, Niubangzi 12 g, Guanzhong 12 g, Boheye 6 g, Jugeng 8 g, Lianqiao 20 g
Li 2001	Zhongyi Fang Ji	Raw Gypsum 30 g, Common Anemarrhena Rhizome 15 g, Red Thorowax Root 12 g, Baical Skullcap Root 9 g, Cape Jasmine Fruit 12 g, Fine leaf Schizonepeta Herb 15 g, Peppermint 6 g, Raw Liquoric Root 6 g	Shengshigao 30 g, Zhimu 15 g, Chaihu 12 g, Huangqin 9 g, Zhizi 12 g, Jingjie 15 g, Bohe 6 g, Shenggancao 6 g

Table 04 HMCh definitions

HMCh term	Definition
Qi	In the theory of HMCh, "qi" is considered as a life force or energy in every body. "Qi" must be kept balanced and flow freely to keep organs working well. When "qi" is blocked in certain part of the body, the organs involved get sick and people can have a pain there. Therefore, as expressed below, constrained "gan qi" should be released to make "qi" flow freely so that liver can work well and "qi" be regulated to flow freely so that pain is relieved. And also, when "qi" of lung is not balanced, such as being lost by ascending out, people may cough and "qi" must be put down to maintain adequate amount of "qi" in lung
Wind-cold type cold	If it manifests itself in more severe chilliness, slight fever, a tongue with thin and white fur then it belongs to the exterior syndrome caused by wind and cold, and should be treated with strong perspiration drugs pungent in taste and warm in property, to dispel the wind and cold
Wind-heat type cold	If its manifestations are more severe fever, milder chilliness, a tongue with thin and yellow fur, then it belongs to the exterior syndrome caused by wind and heat

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Shi 2004{ Solo datos publicados }

Shi XX, Chen MM. Clinical effect of E Shu You glucose injection in the treatment of type B gripe in children. Zhong Guo Lin Chuang Yao Xue Za Zhi [Chinese Journal of Clinical Pharmacy] 2004;13(1):38-40.

Xue 1999{ Solo datos publicados }

Xue EB, Dong Z. Clinical observation of 519 gripe patients prevented and treated with Ganmao Jiaonang. Tianjin Zhong Yi [Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine] 1999;16(4):13-4.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Du 1991

Du YL, Ma WM. 100 cases with gripe fever treated with Bo Hao Sanhua Yin. Hebei Zhong Yi [Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine] 1991;13(5):6.

Hamazaki 2006

Hamazaki K, Sawazaki S, Itomura M, Huan M, Shibahara N, Kawakita T, et al. No effect of a traditional Chinese medicine, Hochu-ekki-to, on antibody titer after gripe vaccination in men: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Phytomedicine 2006;24:Epub ahead of print.

Hang 1998

Hang JZ. 96 children with gripe treated with Yuxingcao Koufu Ye Compound. Zhejiang Zhong Yi Za Zhi [Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine] 1998;33(8):381.

Hou 2002

Hou YJ. Clinical observation of treating winter gripe with Traditional Chinese Medicine' Shuang Jie Tang'. Beijing Zhong Yi [Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine] 2002;21(4):231-2.

Huang 2003

Huang ZP. Effect analysis of Yu Xing Cao in the treatment of 46 cases with gripe. Zhongguo Xin Yi Yao [China New Medicine] 2003;2(3):63-4.

Jiang 2003

Jiang M, Xiong LL, Qi ZQ, Zou JD. Clinical trial for treating wind-heat syndrome of upper respiratory infection and gripe with Yinhuo Jiedu Granule. Zhong Yao Xin Yao Yu Lin Chuang Yao Li [Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology] 2003;14(4):270-2.

Jin 1998

Jin Y. Clinical observation of treating gripe fever with Shouqi Jiedu Fa. Xinjiang Zhong Yi Yao [Xinjiang Journal of Traditional Chinese Medicine] 1998;16(1):18.

Kubo 2007

Kubo T, Nishimura H. Antipyretic effect of Mao-to, a Japanese herbal medicine, for treatment of type A gripe infection in children. Phytomedicine 2007;14(2-3):96-101.

Li 2001

Li YJ. Effect analysis of treating gripe fever with Chinese medicine and Western medicine. Xian Dai Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi [Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine] 2001;10(3):214.

Li 2005

Li HG. Curative observation on summer severe gripe treated with Chuan Hu Ning injection plus San Shi decoction modified. Zhong Guo Zhong Yi Ji Zheng [Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine] 2005;14(6):543-5.

Lindenmuth 2000

Lindenmuth GF, Lindenmuth EB. The efficacy of echinacea compound herbal tea preparation on the severity and duration of upper respiratory and flu symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of Alternative and Complementary Medicine 2000;6(4):327-34. 10976979.

Liu 2002

Liu JL, Wang XY. 80 cases of treating gripe pneumonia with Yuxingcao injection. Liaoning Zhong Yi Za Zhi [Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine] 2002;29:502.

Lu 2004

Lu ZQ. 246 cases of clinical observation on Shuanghuanglian Kou Fu Ye for cold. Shenzhen Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi [Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine] 2004;14(6):368-70.

Qu 2005

Qu JL, Gao X, Zhou SF, Xu SP, Yu Y. Clinical effect of Tan Re Qing injection in the treatment of upper respiratory tract infection caused by type-A gripe. Zhong Guo Zhong Yi Ji Zheng [Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine] 2005;14(1):26-7.

Wang 2001

Wang SY. 100 children with gripe treated with Jiang Bang Pu Bo Tang he Chai Ping Tang. Fujian Zhong Yi Yao [Fujian Journal of Traditional Chinese Medicine] 2001;32(2):49-50.

Xu 2001

Xu J. Clinical observation of Da Qing Long Tang treating gripe fever. Changchun Zhong Yi Xue Yuan Xue Bao [Academic Periodical of Changchun College of Traditional Chinese Medicine] 2001;17(2):29-30.

Yang 2000a

Yang CX, Yan TY. Clinical research on Redu Jing treating gripe-caused upper respiratory tract infection. Beijing Zhong Yi [Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine] 2000;19(4):17.

Yang 2000b

Yang H. 101 gripe patients treated with Chai Ge Jieji Tang Jiawei. Zhong Guo Zhong Yi Ji Zheng [Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine] 2000;9(3):132.

Yang 2005a

Yang LB, Ji ZH, Wang BQ. Clinical observation of the therapeutic effect of Lianhuaqingwen capsule on 280 cases of gripe. Yi Nan Bing Za Zhi [Journal of Difficult and Complicated Cases] 2005;4(5):276-8.

Yang 2005b

Yang LB, Ji ZH, Gao XD, Gu CH. Phase 2 clinical study of Lianhua Qingwen Capsule for gripe. Zhong Yao Xin Yao Yu Lin Chuang Yao Li [Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology] 2005;16(4):290-3.

Yao 2003

Yao WH, Zhou AG, Qu JH, Han X. Clinical analysis of treating gripe fever with modified Gan Lu Xiao Du Dan. Yi Xue Yan Jiu Tong Xun [Bulletin of Medical Research] 2003;32(5):64-5.

Yu 2000

Yu DC, Meng XF. 98 gripe patients treated with Liugan Heji. Xian Dai Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi [Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine] 2000;9(8):736.

Yuan 2003

Yuan XH, Liu B. 120 cases of treating winter gripe with Jing Fang Yin Qiao Tang. Shi Yong Zhong Yi Nei Ke Za Zhi [Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine] 2003;17(3):191.

Zeng 2004

Zeng QX, Hu DZ. Clinical study on Yinma mixture in treating fever of Wenre gripe. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Ji Jiu Za Zhi [Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive Critical Care] 2004;11(3):176-8.

Zhang 2000

Zhang RW, Liu FL, Peng XJ, Gao GL. Treating gripe with Yiqi Qingjie Fa. Shandong Zhong Yi Za Zhi [Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine] 2000;19(8):460-1.

Zhang 2002

Zhang XM, Jiang LD, Shang XZ, Zhang YS. Comparison of therapeutic effect between Chaihu Guizhi Tang Jiawei Fang Tangji and Chaihu Guizhi Tang Jiawei Fang Keliji. Zhong Guo Zhong Yi Ji Zheng [Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine] 2002;11(3):174-5.

Zhang 2004

Zhang DN, Che SQ, Xu Y, et al. Self-composed herbal preparation of Gripe No.1 for 960 cases of gripe. *Shanxi Zhong Yi Za Zhi [Shanxi Journal of Traditional Chinese Medicine]* 2004;25(8):722-3.

Zhang 2005

Zhang SX, Chai JL. Gan Qing Dai Paoji for treating 60 cases of gripe. *Qilu Yao Shi [Qilu Pharmaceutical Affairs]* 2005;24(12):751-2.

Zhao 2006

Zhao DY. Clinical study on kang liu gan he ji for gripe. *Zhejiang Zhong Yi Za Zhi [Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine]* 2006;41(6):326-7.

Zhong 2005

Zhong Q, Zhou HF, Lin K, Pang ZW, Chen N, Ning DX, et al. Clinical analysis of Lu Qing granule in the treatment of gripe. *Liaoning Zhong Yi Za Zhi [Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine]* 2005;32(7):628.

Referencias de los estudios en espera de evaluación

Qiu 1997

Qiu LY. Effect of integrated traditional Chinese medicine and Western medicine in the treatment of gripe fever in spring and summer. *Shi Yong Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi [The Practical Journal of Integrating Chinese with Modern Medicine]* 1997;10(8):786-7.

Song 2002

Song GL. Clinical effect of Shubiao Jiedu Yin in the treatment of gripe. *Sichuan Zhong Yi [Journal of Sichuan Traditional Chinese Medicine]* 2002;20(10):28-9.

SRCG 1981

Scientific Research Collaboration Group (SRCG) for preventing and treating gripe in Yichun Area in Jiangxi Province. Effect observation of 401 gripe patients treated with Baihua Baijiang. *Zhong Ji Yi Kan [Chinese Journal of Medicine]* 1981;31(3):39-40.

Referencias adicionales

Ahmed 1996

Ahmed AH, Nicholson K. The efficacy of gripe vaccine. *Review in Medical Microbiology* 1996;7(1):23-30.

Alderson 2004

Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2 [updated December 2003]. The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.*

Altman 1991

Altman D. Randomisation: essential for reducing bias. *BMJ* 1991;302:1481-2.

Buda 2000

Buda A, Alves de Cunha AJL. Amantadine and rimantadine for gripe A in children and the elderly. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 2000. 10.1002/14651858.CD002745.

CDC 2007

CDC. Gripe: The Disease. <http://www.cdc.gov/flu/about/disease.htm> (Accessed March 2007). 2007.

Cezanne 1997

Cezanne HH. Herbalism. <http://www.drcezanne.com/herbalism.htm> (Accessed 2003). 1997.

Chalmers 1983

Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *New England Journal of Medicine* 1983;309:1358-61.

Claas 1998

Class EC, de Jong JC, van Beek R, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD. Human gripe virus, A/Hong Kong/156/97(H5N1) infection. *Vaccine* 1998;16(9-10):977-8.

Cohen 1960

Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* 1960;20:37-46.

Deng 1998

Deng WL. In: Shen YJ, editor(s). *Pharmacology of Traditional Chinese Medicine*. 1st Edition. Beijing: People Health Publishing House, 1998.

Fleming 1999

Fleming D, Zambon M, Waston J. Management of gripe. National Prescribing Center. 1999.

HamiltonBaldwin 2000

Hamilton-Baldwin S. The flu: treatment and prevention. <http://www.ncpanet.org/CONTEdu/gripe.html> (Accessed 2003). 2000.

Higgins 2005

Higgins JPT, Green S, editors. Application of quality assessment criteria. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005], Section 6.9. 2005, issue 3.*

Hou 1995

Hou JY. *Contemporary Pharmacology of Traditional Chinese Medicine*. 1st Edition. Tianjin: Tianjin Scientific and Technological Publishing House, 1995.

Jadad 1996

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1-12.

Liu 2001

Liu GW. *Chinese Herbal Medicine*. 1st Edition. Beijing: Hua Xia Publishing House, 2001.

Moher 2001

Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. *Journal of the American Medical Association* 2001;285(15):1987-91.

Moscona 2005

Moscona A. Oseltamivir resistance - disabling our gripe defenses. *New England Journal of Medicine* 2005;353(25):2633-6.

Ou 1992

Ou M. *Chinese-English Manual of Commonly Used in Traditional Chinese Medicine*. 1. Guangdong: Guangdong Scientific and Technological Publishing House, 1992.

Schulz 1995

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *Journal of the American Medical Association* 1995;273:408-12.

Smith 2006

Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and Control of Gripe - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations and Reports (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5510a1.htm>). 2006.

WHO 2003

World Health Organization. Gripe. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> (Accessed 2006). 2003.

WHO 2007

World Health Organization. WHO guidelines for investigation of human cases of avian gripe A(H5N1). http://www.who.int/csr/resources/publications/gripe/WHO_CDS_EPR_GIP_2006_4r1.pdf (Accessed 2007). 2007.

Wiselka 1994

Wiselka M. Gripe: diagnosis, management and prophylaxis. *BMJ* 1994;308:1341-5.

Xu 1998

Xu QP, Zhao L. Pharmacology of Traditional Chinese Medicine. 1st Edition. Beijing: People Health Publishing House, 1998.

Zhang 1991

Zhang EQ. The Chinese Materia Medica. 1st Edition. Shanghai: Publishing House of Shanghai College of Traditional Chinese Medicine, 1991.

Zhao 2001

Zhao EJ. Pulse Diagnosis in Chinese Medicine. 2nd Edition. Tianjin: Tianjin Scientific and Technologic Publishing House, 2001.

GRÁFICOS

Para visualizar un gráfico o una tabla, haga clic en la medida de resultado que aparece en la tabla de abajo.

Para visualizar los gráficos mediante el Metaview, haga clic en "Visualizar Metaview" en el encabezado del gráfico.

01 Tasa de recuperación a los 2 días

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Hierba medicinal versus fármacos antivirales			Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados

02 Tasa de recuperación a los 3 días

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Hierba medicinal versus fármacos antivirales			Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados

03 Marcada mejoría a los 3 días

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Hierba medicinal versus fármacos antivirales			Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados

04 Mejoría parcial a los 3 días

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Hierba medicinal versus fármacos antivirales			Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados

05 Tasa de ninguna mejoría a los 3 días

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Hierba medicinal versus fármacos antivirales			Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados

06 Incidencia de gripe

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Hierba medicinal versus fármacos antivirales			Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados

07 Reacción adversa

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Reacción adversa del aparato digestivo			Odds ratio (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados

CARÁTULA

Titulo	Hierbas medicinales chinas para la gripe
Autor(es)	Chen XY, Wu TX, Liu GJ, Wang Q, Zheng J, Wei J, Ni J, Zhou LK, Duan X, Qiao JQ
Contribución de los autores	Xiaoyan Chen (XC) y Taixiang Wu (TW) desarrollaron el protocolo, la búsqueda y la evaluación de la calidad de los ensayos, la extracción y el análisis de los datos, el desarrollo de la revisión y la actualización. Guanjian Liu (GL) realizó la evaluación de la calidad de los ensayos, la extracción y el análisis de los datos. Jieqi Qiao (JQ), Xin Duan (XD), Juan Ni (NJ), Likun Zhou (LK), Qin Wang (QW), Jie Zheng (JZ) y Jaifu Wei (JW) realizaron la búsqueda de los ensayos.
Número de protocolo publicado inicialmente	2004/1
Número de revisión publicada inicialmente	2005/1
Fecha de la modificación más reciente	02 agosto 2007
Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	07 julio 2007
Cambios más recientes	En esta revisión actualizada de 2007 se agregó en la sección Objetivos "evaluar la efectividad de las hierbas medicinales chinas para prevenir los casos de gripe", porque las hierbas medicinales chinas también se usaron frecuentemente para prevenir la gripe durante los períodos epidémicos. Se excluyeron los ensayos controlados cuasialeatorios. Se entrevistó a los autores de los ensayos y se excluyeron los supuestos ECA que en realidad no eran ensayos controlados aleatorios. Se excluyeron las intervenciones con una preparación herbaria comparada con otra preparación herbaria porque no había seguridad de la eficacia de la hierba de control. En consecuencia, se cambiaron las referencias a los estudios y se encontraron nuevos ensayos. También se cambiaron los tipos de medidas de resultado porque se agregaron los estudios profilácticos y los datos continuos de los análisis. Como un resultado se modificaron las secciones de Descripción de los estudios, Calidad metodológica de los estudios incluidos, Resultados y Discusión.
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	02 enero 2007
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	23 marzo 2007
Dirección de contacto	Miss Xiaoyan Chen MSc Student Department of Clinical Epidemiology West China Hospital of Sichuan University No 17, Ren Min Nan Lu 3 Duan Chengdu 610041 Sichuan

CHINA
tel: +86 28 8542 2081
abilitywin@163.com
fax: +86 28 8554 2774

Número de la
Cochrane Library CD004559

Grupo editorial [Cochrane Acute Respiratory Infections Group](#)

Código del grupo
editorial HM-ARI

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- Chinese Medical Board of New York (CMB) USA

Recursos internos

- Chinese Cochrane Center, West China Hospital of Sichuan University CHINA

Palabras clave

Medical Subject Headings (MeSH)

[Drugs, Chinese Herbal](#) [therapeutic use]; [Gripe, Human](#) [drug therapy]; [Phytotherapy](#) [methods]; [Randomized Controlled Trials](#)

Mesh check words: [Humans](#)

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano.

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.