

## ESPINO BLANCO

**María Emilia Carretero Accame**

El género *Crataegus* (familia Rosaceae) consta de unas 280 especies, generalmente árboles o arbustos espinosos. Según se recoge en la Real Farmacopea Española, las especies *C. monogyna* Jacq., *C. laevigata* (Poiret) D.C. (sinónimo: *C. oxyacanthoides* Thuill.) o sus híbridos o, mas raramente, otras especies europeas como *C. pentagyna* Waldst. et Kit. ex Willd., *C. nigra* Waldst. et Kit y *C. azarolus* L., son las utilizadas en terapéutica

La Farmacopea española incluye las hojas y flores (“ramas que contienen flores, desecadas, entera o cortadas”) (*Crataegi folium cum flore*), y los “falsos frutos desecados” (*Crataegi fructus*). Por su parte, la Farmacopea europea incluye además las monografías del extracto seco de hojas y flores (*Crataegi folii cum flore extractum siccum*) y del extracto fluido de hojas y flores, cuantificado (*Crataegi folii cum flore extractum fluidum quantificatum*). El extracto seco puede ser acuoso o hidroalcohólico debiendo tener como mínimo un 2,5% o un 6,0% de flavonoides, respectivamente. Respecto al extracto fluido, este debe contener entre 0,8 y 3% de flavonoides.

El espino blanco, espino albar o majuelo entre otras denominaciones vulgares, se conoce en inglés como *Hawthorn*, en francés como *Aubépine*, *Hagedorn* en alemán y *Biancospino* en italiano. Se encuentra en zonas templadas del hemisferio norte por Europa y Asia, y en el Norte de África. Según algunos autores es también nativa de Norteamérica y según otros naturalizada en dicha zona.

Los espinos poseen hojas caducas de color verde brillante, simples, alternas, pecioladas, mas o menos lobuladas y con los lóbulos obtusos o romos, según la especie. Las de *C. laevigata*, *C. monogyna* y *C. pentagyna* son glabras o con tricomas aislados y, las de *C. azarolus* y *C. nigra* pubescentes. Las inflorescencias en corimbos de flores pequeñas con receptáculo campanulado poseen 5 sépalos y 5 pétalos libres, blancos o rosados y numerosos estambres. Los frutos drupáceos (majuelas) son de forma globosa u ovoide, rojizos cuando maduran, con un hueso (pireno) en su interior en *C. monogyna* y dos o tres en *C. laevigata*.

Las hojas y flores contienen flavonoides, según la RFE no menos del 1,5%, expresados como hiperósido (hiperósido, vitexina y derivados de la misma, rutósido, etc). Tiene también proantocianidinas, sobre todo oligoméricas (alrededor del 3%) (picnogenoles); ácidos fenólicos, ácidos orgánicos, triterpenos (ácidos ursólico y oleanólico entre otros), esteroides, aminas aromáticas, una pequeña proporción de aceite esencial y sales minerales (principalmente potásicas). La composición de los frutos es muy parecida tanto cuali como cuantitativamente, pero poseen además vitamina C. La Farmacopea especifica que el contenido en procianidinas de los frutos, referido a droga desecada, debe ser como mínimo del 1,0% expresado como clorhidrato de cianidina.

Se considera al espino albar como un cardiotónico menor, se decía antiguamente útil “en tratamientos interdigitálicos”. Diversas especies de *Crataegus* se emplean en la medicina tradicional de diferentes países para distintas aplicaciones. En Europa, se ha utilizado de manera tradicional en afecciones cardíacas por sus efectos cardiotónico, hipotensor, antiaterosclerótico y antiespasmódico. También se ha utilizado como sedante nervioso en casos de estrés, nerviosismo, trastornos del sueño y dolor. Los frutos de diversas especies se consumen en alimentación preparándose con ellos mermeladas y otros dulces.

Numerosos ensayos *in vitro* e *in vivo* demuestran las propiedades del espino blanco a nivel cardiovascular, actividad antioxidante, antiinflamatoria, efecto inotrópico positivo, vasodilatador, hipotensor, antiarrítmico, antiagregante, etc. Posee también propiedades sedantes comprobadas en animal de experimentación. El espino ha demostrado además actividad antibacteriana, gastroprotectora, etc. La mayoría de los efectos parecen estar ligados a los compuestos polifenólicos presentes en la droga.

El efecto inotrópico positivo, aumento de la contractilidad del miocardio, fue observado en miocitos de rata y en preparaciones de Langendorff (corazón de mamífero aislado perfundido). Se comprobó además una prolongación del periodo refractario. Este efecto inotrópico se ha estudiado con los extractos, con fracciones aisladas y con compuestos aislados, atribuyéndose principalmente a las procianidinas. También estas procianidinas oligoméricas parecen ser responsables en gran medida del incremento del flujo sanguíneo coronario, comprobado en modelos *ex vivo* e *in vivo*. Así mismo, en cultivos de cardiomiocitos de ratón se ha observado el efecto cronotrópico negativo y antiarrítmico de extractos de espino. Este último efecto se ha demostrado además en corazón aislado. También se han reportado mediante ensayos *ex vivo* e *in vivo* efectos protectores frente al daño inducido por isquemia/reperfusión.

Se ha comprobado además el efecto antiagregante del extracto de espino en sangre de rata mediante el incremento del tiempo de sangrado, disminución de la agregación plaquetaria y de los niveles séricos de tromboxano B2.

El extracto WS<sup>®</sup>1442 obtenido a partir de las hojas con flores de especies seleccionadas de *C. oxyacantha* y *C. monogyna* con etanol al 45% y ajustado su contenido en procianidinas oligoméricas en un 17,3-20,1%, fue administrado crónicamente a ratas Wistar, durante 25 hasta 65 semanas. Se comprobó que previene la disfunción endotelial relacionada con la edad. Este efecto parece ser debido a la capacidad de la droga para normalizar el estrés oxidativo vascular relacionado con la edad y la respuesta contráctil dependiente de endotelio mediada por COX-1 y COX-2.

Aunque no se conoce exactamente el mecanismo de acción, probablemente el espino actúa inhibiendo la actividad Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa y aumentando la eficiencia del transporte de calcio en cardiomiocitos. También es posible una inhibición de la AMPc-fosfodiesterasa, o de la enzima convertidora de angiotensina. Por otra parte parece innegable la participación de su actividad antioxidante y captadora de radicales libres.

El papel preventivo sobre las células cardiovasculares puede estar mediado por la regulación de la caspasa, disminuyendo la apoptosis de las células endoteliales.

La actividad hipotensora e hipolipemiente se ha estudiado en animales de experimentación, comprobándose una importante disminución de la presión arterial y de los niveles de lípidos plasmáticos, disminuyendo igualmente los depósitos de lípidos en hígado y aorta.

Diversos estudios han demostrado la capacidad del espino para reducir los niveles plasmáticos de colesterol, principalmente de LDL-c. En ratones ateroscleróticos genéticamente seleccionados por su deficiencia en ApoE, sometidos a dieta aterogénica, se observa una reducción del cociente entre LDL-c y el colesterol total, y una disminución significativa de los niveles de triglicéridos. Entre los mecanismos de acción se ha comprobado que estimulan la actividad de los receptores de LDL-c, incrementan la secreción de ácidos biliares y disminuyen la síntesis de colesterol hepático. También podría disminuir el colesterol mediante un efecto inhibitorio de la absorción intestinal regulada por el enzima colesterol acil-transferasa (ACAT). Además en algunos trabajos se indica que la fracción flavonoidica obtenida de esta especie actúa sobre la expresión de genes relacionados con la acumulación de lípidos. La actividad antioxidante, ampliamente demostrada, contribuye decisivamente a la eficacia del espino en la prevención de la enfermedad aterosclerótica.

En cuanto a su actividad antihipertensiva, los extractos de *Crataegus* reducen de forma dosis dependiente la frecuencia cardíaca y la presión arterial media en los animales tratados. A dosis elevadas pueden incluso anular el nodo sinusal provocando progresivamente un bloqueo aurículo-ventricular. En el mecanismo parece intervenir una estimulación directa del receptor muscarínico M<sub>2</sub> y un posible bloqueo de receptores beta-adrenérgicos. En cuanto al efecto hipotensor, algunos autores lo relacionan con un incremento en la liberación de óxido nítrico, sin embargo en estudios recientes se cuestiona dicho mecanismo.

## **Ensayos clínicos**

Los extractos de *Crataegus* están aprobados por la *New York Heart Association* (NYHA) como coadyuvantes en el tratamiento de los estadios I-III de la insuficiencia cardiaca debido a su efecto inotrópico positivo, antiarrítmico y vasodilatador. Además parecen confirmados sus beneficios en el mantenimiento de la calidad de vida pues consiguen controlar su sintomatología (disminuyen la fatiga, apatía, disnea, edema pretibial y agotamiento rápido), incrementar la tolerancia al ejercicio y evitar algunos de los efectos secundarios de tratamientos con otros fármacos (frecuencia urinaria nocturna). Esto es importante pues las enfermedades cardiovasculares son uno de los problemas mas serios para la salud humana debido a sus elevados índices de morbilidad y mortalidad. Según la OMS son la causa de mas de 17 millones de fallecimientos en el mundo.

En el año 2003, Pittler *et al.*, publicaron los resultados de un meta-análisis en el que se valoraron los resultados de ocho ensayos clínicos, aleatorizados y controlados frente a placebo en los que se utilizaron extractos normalizados de espino blanco en forma de monopreparados, como tratamiento coadyuvante de la terapéutica convencional de la insuficiencia cardiaca crónica en grado I-III (NYHA), en 632 pacientes. Los resultados mostraron mejores resultados que el placebo para la capacidad de carga, la relación entre presión arterial y frecuencia cardiaca y síntomas como disnea y fatiga. Es de destacar la escasa incidencia y corta duración de efectos adversos como náuseas, mareos, alteraciones gástricas y cardiacas leves.

Posteriormente se han publicado otros estudios de revisión en los que se incluyen algunos de los ensayos clínicos anteriores y otros nuevos, aleatorizados y controlados que confirman la eficacia y seguridad de esta especie medicinal en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, determinados casos de hipertensión, arritmias e hiperlipidemias. Todos ellos figuran en las bases de datos científicas mas importantes como son PubMed, Cochrane Library, etc.

En la Tabla 1 se recogen los ensayos más relevantes. De los catorce seleccionados, diez corresponden a tratamientos de insuficiencia cardiaca, dos a comprobar la eficacia antihipertensiva y dos al tratamiento de hiperlipidemias. En la mayoría de ellos se han empleado extractos metanólicos o etanólicos normalizados en cuanto a su contenido en flavonoides (L1132) o en proantocianidinas (W1442), obtenidos a partir de las hojas y flores, en uno el zumo obtenido a partir de frutos frescos. Solo se han incluido ensayos en los que tanto el preparado como las dosis administradas están perfectamente determinadas.

Uno de los más importantes ha sido el realizado por Holubarchs *et al.* (2008). Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo, en el que se incluyeron 2.681 pacientes. Los resultados indicaron que el tratamiento coadyuvante con el extracto de *Crataegus* reducía en más de un 39% la muerte súbita por afección cardiaca en los pacientes tratados, transcurridos dos años de tratamiento.

Mediante otro ensayo realizado con 209 pacientes se confirmó el efecto positivo de esta especie para incrementar la tolerancia al ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en algunos casos no se han percibido mejorías significativas frente a placebo.

Sobre la hipertensión, los resultados son contradictorios. Mientras que en algunos ensayos no se observan resultados positivos, en otros, los resultados, si bien modestos, son significativamente mejores que el placebo.

Aunque en un principio se ha postulado que el efecto vasodilatador y antihipertensivo de los preparados de esta especie podría ser consecuencia de una activación de la liberación de óxido nítrico endotelial, en la actualidad, como ya se ha comentado, los investigadores parecen indicar que el efecto es independiente de endotelio y además independiente de la dosis, tal como se ha demostrado en un estudio abierto y cruzado realizado con pacientes con pre-hipertensión o hipertensión moderada, en el que se valoró el incremento del flujo en la arteria braquial mediado por vasodilatación.

La eficacia clínica como hipolipemiante, también ha sido confirmada mediante ensayos clínicos.

Autor/año	Diseño	N	Indicación	Duración (semanas)	Dosis/[n] día (mg)	Resultado
Leuchtgens, 1993	PDC	30	IC II	8	160[2]	MS, HTA, FC
Schmidt, 1994	PDC	78	IC II	8	600	MS, TC, PS, FC, TE
Föster, 1994	PDC	72	IC II	14	900	MS, TE
Bödigheimer, 1994	PDC	85	IC II	7	300	ns
Weikl, 1996	PDCA	136	IC II	8	160	MS, TC, HTA, FC
Zapfe, 2001	PDC	40	IC II	12	240	TE, HTA
Tauchert, 2002	PDC	209	IC II-III	16	900/1800	MS, tolerado y seguro
Degenring, 2003	PDC	143	IC II	8	2,25 mL*	ns
Zick, 2009	PDC	120	IC II-III	24	450[2]	ns
Holubarsch, 2008	PDC	2681	IC II-III	48	900	Reduce muerte súbita
Walker, 2006	PDC	79	HTA	16	1200	Reduce PD/menos PS
Asher, 2012	PDC	21	HTA	3 días	1000/1500/ 2000- [ 2]	ns
Liang, 2004	PDC	112	Hiperlipide mia	5	60	Reduce LDL-c, TG, CT.
Dalli, 2011	PDC	49	Hiperlipide mia	24	400[3]	Reduce LDL-c

**Tabla 1.- Ensayos clínicos realizados con preparados normalizados de espino blanco.**

PDC: placebo doble ciego; IC (insuficiencia cardíaca, niveles NYHA); MS: mejoría subjetiva; TC: trabajo cardíaco; TE: tolerancia al ejercicio; HTA: hipertensión arterial; FC: frecuencia cardíaca; PD: presión diastólica; PS: presión sistólica; TG: triglicéridos; CT: colesterol total. ns: no significativo.\*zumo de frutos frescos.

ESCOPE indica la utilización del espino albar en forma de preparados a base de extracto hidroalcohólico, en casos de disminución de la función cardíaca (clase II según la clasificación de Capacidad Funcional de la NYHA. El estadio II se define como “pacientes con enfermedad cardíaca pero con ligera limitación de la actividad física. Ausencia de síntomas en reposo. La actividad física habitual produce fatiga, palpitaciones, disnea o angina”). Como infusión u otros preparados diferentes, en problemas de alteración cardíaca por nerviosismo y como apoyo de las funciones cardíacas y circulatorias.

Los productos a base de espino blanco se comercializan en la actualidad como tratamiento alternativo en casos de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva en sus primeros estadios, angina de pecho y arritmias.

Posología (ESCOPE): Para hojas y flores, 1-1,5 g de droga en infusión/3-4 veces/día; droga pulverizada: 2-5 g/día; tintura: 20 gotas/2-3 veces/día; extracto fluido: 0,5-2 g/día, 60-120 gotas/3 veces/día; extracto seco: 50-300 mg/3 veces/día; macerado glicerinado: 50 gotas/3 veces/día. Respecto a los extractos hidroalcohólicos (estandarizados en procianidinas oligoméricas o flavonoides) la posología recomendada es de 160-900 mg/día.

En el caso de los frutos se recomienda, droga pulverizada o infusión 0,3-1 g/3 veces/día; extracto fluido (1:1 en etanol al 25%): 0,5-1 ml/3 veces/día; tintura (1:5 en etanol al 45%): 1-2 ml/tres veces/día.

Es una droga muy bien tolerada, raramente se presentan reacciones adversas y no son importantes. En los ensayos clínicos se ha podido observar que en general son inferiores en los grupos tratados con la droga. En una revisión sistemática que incluyó 29 ensayos clínicos con un total de 7.311 pacientes, se reportaron únicamente 166 efectos adversos. Pueden aparecer mareos, vértigos, migraña, problemas gastrointestinales y palpitaciones. En el caso de que los síntomas persistan durante mas de seis semanas o se retenga líquido en las piernas, se debe acudir a un especialista. Puede interactuar, al menos teóricamente, con otros fármacos antiarrítmicos, antihipertensivos, cardiotónicos como la digoxina (aunque algunos ensayos concluyen que su administración conjunta es segura), e hipolipemiantes. Ante la falta de datos suficientes, no se debe administrar durante el embarazo y lactancia.

Se emplean también combinaciones del espino albar con otras plantas medicinales como por ejemplo con valeriana, pasiflora o amapola de California entre otras; a veces se asocian tres o cuatro de estas especies. En ocasiones se añade también algún mineral como magnesio. En este sentido, un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado frente a placebo, mostró la eficacia y seguridad de un preparado que contiene extractos de *C. oxyacantha* y *Eschscholtzia californica*, y magnesio sobre 264 pacientes con trastorno de ansiedad generalizada leve a moderada.

Aunque las cortezas del espino no se emplean ni tradicionalmente ni en terapéutica, en un ensayo sobre membranas biológicas se ha observado que su poder antioxidante es superior al de hojas y frutos.

La especie *Crataegus pinnatifida* es muy utilizada en la medicina tradicional china para tratar diversas afecciones. Únicamente los frutos y hojas de dicha especie y de la var. *major* pueden ser empleados en MTC. Se han publicado y continúan publicándose muy numerosos ensayos sobre su composición química, su farmacología y toxicología. Se ha establecido su composición: flavonoides, ácidos fenólicos, triterpenos, mono- y sesquiterpenos, esteroides, lignanos y compuestos nitrogenados. Se ha comprobado que posee actividad antioxidante, antimicrobiana, antiinflamatoria, sobre los sistemas cardiovascular, digestivo y endocrino; hipoglucemiante y antihiperlipidémica.

En la Unión Europea, alrededor del 25% de los fitomedicamentos se dedican al tratamiento de afecciones cardiovasculares. Si tenemos además en cuenta, que dichas enfermedades suponen un grave problema para la salud, siendo globalmente la segunda causa de defunción en España según datos del INE, y que entre ellas, la insuficiencia cardiaca es la primera causa de hospitalización de personas de más de 65 años, habiendo constituido en 2010 el 3% del total de defunciones en varones y el 10% en mujeres, el espino blanco podría ser una importante herramienta para el tratamiento y prevención de estas enfermedades. Para ello, sería muy necesario acotar bien la o las especies botánicas que se empleen, ya que la composición química varía de unas especies a otras y por tanto, su actividad y eficacia.

## Bibliografía

- Asher GN, Viera AJ, Weaver MA, *et al.* Effect of hawthorn standardized extract on flow mediated dilation in prehypertensive and mildly hypertensive adults: a randomized, controlled cross-over trial. *BMC Complement Altern Med* 2012, **12**:26. doi: 10.1186/1472-6882-12-26.
- Bödighheimer K, Chasa D. Effectiveness of hawthorn extract at a dosage of 3 x 100 mg per day. Multicentre double-blind trial with 85 NYHA stage II heart failure patients. *Munch Med Wschr* 1994; **136**(Suppl): S7-S11.
- Can OD, Ozkay UD, Oztürk N, Oztürk Y. Effects of hawthorn seed and pulp extracts on the central nervous system. *Pharm Biol* 2010, **48**(8): 924-31.
- Dahmer S, Scott E. Health effects of hawthorn. *Am Fam Physician* 2010, **81**(4): 465-8.
- Degenring FH, Suter A, Weber M, Saller R. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh *Crataegus* berries (Crataegisan) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine* 2003, **10**(5):363-9.
- Edwards JE, Brown PN, Talent N, *et al.* A review of the chemistry of the genus *Crataegus*. *Phytochemistry* 2012, **79**: 5-26.
- ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. *Crataegi folium cum flore*. 2ª ed., Ed Thieme, pp. 98-106, 2003.
- ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. *Crataegi fructus*. 2ª ed., Supplement 2009., Ed Thieme, pp. 45-49, 2009.
- Foster A. *et al.* (1994), in Dallì E. La sumidad florida del espino blanco en terapéutica cardiovascular. *Revista de Fitoterapia* 2004, **4**(1): 5-21.
- Hanus M, Lafon J, Mathieu M. Double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Curr Med Res Opin* 2004, **20**(1): 63-71.
- Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, *et al.* Survival and Prognosis: Investigation of *Crataegus* Extract WS 1442 in CHF (SPICE) trial study group. The efficacy and safety of *Crataegus* extract WS 1442 in patients with heart failure: the SPICE trial. *Eur J Heart Fail* 2008, **10**(12):1255-63. doi:10.1016/j.ejheart.2008.10.004.
- Idris-Khodja N, Auger C, Koch E, Schini-Kerth VB. *Crataegus* special extracts WS® 1442 prevents aging-related endothelial dysfunction. *Phytomedicine* 2012, **19**(8-9): 699-706.
- Leuchtgens H. *Crataegus* Special Extract WS 1442 in NYHA II heart failure. A placebo controlled randomized double-blind study]. *Fortschr Med* 1993, **111**(20-21):352-4.
- Muñoz Garmendía F, Navarro C, Aedo C. *Crataegus* L. In Flora Ibérica. [http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/06\\_087\\_22%Crataegus.pdf](http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/06_087_22%Crataegus.pdf) (acceso16 de enero 2014)

- **Pittler MH, Guo R, Ernst E.** Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, doi: 10.1002/14651858.CD005312
- **Pittler MH, Schmidt K, Ernst E.** Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*, 2003, **114**(8): 665-74.
- **Real Farmacopea Española.** Segunda edición, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, pp. 1315-7, 2002
- **Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J.** Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol* 2013, **66**(8): 649-56.
- **Schmidt U, Kuhn U, Ploch M, Hübner WD.** Efficacy of the Hawthorn (*Crataegus*) preparation LI 132 in 78 patients with chronic congestive heart failure defined as NYHA functional class II. *Phytomedicine* 1994, **1**(1): 17-24.
- **Tadić VM, Dobrić S, Marković GM, et al.** Anti-inflammatory, gastroprotective, free-radical-scavenging, and antimicrobial activities of hawthorn berries ethanol extract. *J Agric Food Chem* 2008, **56**(17): 7700-9.
- **Tauchert M.** Efficacy and safety of crataegus extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. *Am Heart J* 2002, **143**(5):910-5.
- **Walker AF, Marakis G, Simpson E, et al.** Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2006, **56**(527):437-43.
- **Wang J, Xiong X, Feng B.** Effect of *Crataegus* usage in cardiovascular disease prevention: an evidence-based approach. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:149363.
- **Weikl A, Assmus KD, Neukum-Schmidt A, et al.** *Crataegus* Special Extract WS 1442. Assessment of objective effectiveness in patients with heart failure (NYHA II). *Fortschr Med* 1996, **114**(24):291-6.
- **Wloch A, Kapusta I, Bielecki K, et al.** Activity of hawthorn leaf and bark extracts in relation to biological membrane. *J Membrane Biol* 2013, **246**(7): 545-56.
- **Wu J, Peng W, Qin R, Zhou H.** *Crataegus pinnatifida*: Chemical constituents, pharmacology, and potential applications. *Molecules* 2014, **19**(2): 1685-712.
- **Zapfe jun G.** Clinical efficacy of crataegus extract WS 1442 in congestive heart failure NYHA class II. *Phytomedicine* 2001, **8**(4):262-6.
- **Zick SM, Vautaw BM, Gillespie B, Aaronson KD.** Hawthorn extract randomized blinded chronic heart failure (HERB CHF) trial. *Eur J Heart Fail* 2009, **11**(10):990-9.