

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

Revisión bibliográfica de la actividad farmacológica del 1,8-cineol presente en el aceite esencial de *Eucalyptus globulus*, para el tratamiento de los síntomas producidos por infecciones respiratorias

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Bioquímico
Farmacéutico

Autores:

Ivette María Balaguer Arce

Andrea Estefanía Zeas Uyaguari

Directora:

Nancy Mirian Cuzco Quizhpi

ORCID:  0000-0003-0356-6192

Cuenca, Ecuador

2023-05-09

Resumen

Antecedentes: Las enfermedades respiratorias son afecciones que pueden ser causadas por agentes bacterianos o virales que perjudican cualquier sector de las vías respiratorias, y se caracterizan por provocar síntomas como: fiebre, malestar general, tos, opresión del pecho, y disnea. Pueden generar complicaciones como: otitis, sinusitis y neumonías. **Objetivo general:** Realizar una revisión bibliográfica de las investigaciones llevadas a cabo sobre la actividad farmacológica del 1,8-cineol presente en el aceite esencial de *Eucalyptus globulus* para el tratamiento de los síntomas producidos por infecciones respiratorias en pacientes adultos. **Metodología:** La revisión bibliográfica sistematizada se llevó a cabo mediante el uso de bases de datos digitales y revistas científicas en los idiomas inglés y español desde el año 2010 hasta la fecha actual. **Resultados:** Al realizar esta revisión bibliográfica, se recopiló información de estudios recientes que establecen que el 1,8-cineol, presente en el aceite esencial de *Eucalyptus globulus* posee acción farmacológica: antiinflamatoria, broncodilatadora, antimicrobiana; además de un efecto expectorante y mucolítico. Con este proyecto, se corroboró que el 1,8 cineol es un tratamiento eficaz frente a diversos síntomas producidos por infecciones respiratorias.

Palabras clave: *Eucalyptus globulus*, acción farmacológica, 1,8-cineol, síntomas respiratorios, infecciones respiratorias, antiinflamatorio

Abstract

Background: Respiratory diseases are conditions that can be caused by bacterial or viral agents that damage any sector of the respiratory tract, and are characterized by causing symptoms such as fever, malaise, cough, chest tightness, and dyspnea. They can generate complications such as: otitis, sinusitis and pneumonia. **General objective:** To carry out a bibliographic review of the investigations carried out on the pharmacological activity of 1,8-cineole present in the essential oil of *Eucalyptus globulus* for the treatment of symptoms produced by respiratory infections in adult patients. **Methodology:** The systematic bibliographic review was carried out using digital databases and scientific journals in English and Spanish from 2010 to the current closing date. **Results:** When carrying out this bibliographical review, information was collected from recent studies that established that 1,8-cineole, present in the essential oil of *Eucalyptus globulus*, has pharmacological action: anti-inflammatory, bronchodilator, antimicrobial; in addition to an expectorant and mucolytic effect. With this project it was confirmed that 1.8 cineole is an effective treatment against different symptoms produced by respiratory infections.

Keywords: *Eucalyptus globulus*, essential oil, pharmacological action, 1,8-cineole, respiratory symptoms, respiratory infections

Índice de contenido

Dedicatoria	9
Agradecimiento.....	10
Abreviaturas.....	11
Introducción	13
Justificación.....	15
Objetivos	17
Objetivo general	17
Objetivos específicos:.....	17
Marco Teórico	18
<i>Eucalyptus globulus</i> labill	18
Características	18
Clasificación taxonómica	18
Composición química del aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus</i>	19
Extracción de principios activos	20
Extracción por destilación por arrastre de vapor	20
1,8-Cineol	21
Mecanismo de acción farmacológico del aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus</i> y del 1,8- cineol	22
Mecanismo de acción farmacocinético del aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus</i> y del 1,8-cineol	23
Usos y posología	23
Reacciones adversas y contraindicaciones.....	24
Toxicidad del 1,8-cineol.....	25
Infecciones Respiratorias Agudas (IRA)	25
Definición de infecciones respiratorias agudas.....	25
Etiología y cuadro clínico de las infecciones respiratorias agudas	25
Infecciones respiratorias altas	25
Rinitis aguda	25
Sinusitis.....	26
Otitis aguda	26
Faringitis aguda	26
Epiglotitis	26
Laringitis.....	27

Infecciones respiratorias bajas	27
Bronquitis	27
Bronquiolitis	28
Neumonía	28
Covid-19 (Coronavirus Disease 2019)	29
Influenza	30
Metodología	32
Diseño y tipo de investigación	32
Búsqueda inicial	32
Búsqueda sistemática	32
Criterios de inclusión	33
Criterios de exclusión	33
Búsqueda manual	34
Resultados	36
Resultados obtenidos de ensayos clínicos	37
Análisis generales de los ensayos clínicos	42
Resultados obtenidos de estudios in vivo realizados en animales	43
Resultados obtenidos de ensayos in vitro	52
Resultados obtenidos de ensayos ex vivo	59
Resultados obtenidos de ensayos in silico	62
Resumen de las propiedades farmacológicas del 1,8-cineol	63
Discusión	64
Conclusiones	67
Recomendaciones	68
Referencias	69
Anexos	77

Índice de figuras

Figura 1. Flujograma de búsqueda adaptado de la declaración PRISMA	35
Figura 2. Propiedades farmacológicas del 1,8-cineol.	63

Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Destilación por arrastre de vapor.	21
Ilustración 2. Estructura química del 1, 8-cineol aislado de especies de Eucalyptus.	22

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación taxonómica del <i>Eucalyptus globulus</i> labill	19
Tabla 2. Composición química del aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus</i>	20
Tabla 3. Recopilación resultados de ensayos clínicos.....	42

Dedicatoria

Dedico el presente trabajo de titulación: primeramente, a Dios, por haberme permitido llegar hasta este punto. A mis padres por estar a mi lado siempre, brindándome su apoyo incondicional, sus consejos y oraciones. A mi amado esposo, por su cariño y su apoyo a lo largo del camino. A mis queridas amigas, mis docentes y a todas aquellas personas que de una u otra manera han contribuido para el logro de mis objetivos.

Ivette María Balaguer Arce

El presente trabajo de titulación está dedicado a mis queridos padres Iván y María, ya que ellos son la verdadera inspiración de mi vida por su arduo trabajo, consejos, cariño y apoyo incondicional. A mis hermanos Esteban y Sebastián, por siempre estar para mí cuando más los necesito. A mis infaltables amigas y demás familiares que con sus palabras de aliento lograron que esta meta pueda ser cumplida. Gracias a todos.

Andrea Estefanía Zeas Uyaguari

Agradecimiento

Nuestro más sincero agradecimiento a la Universidad de Cuenca y a sus excelentes docentes que compartieron con nosotras sus conocimientos y siempre estuvieron prestos a solventar nuestras dudas e inquietudes. Así también queremos extender nuestro agradecimiento a nuestra tutora la Dra. Nancy Cuzco, por su ayuda y tiempo para el desarrollo del presente trabajo de titulación.

Abreviaturas

ADMET: Absorción, Metabolismo, Excreción y Toxicidad

AE: Aceite esencial

AQLQ: Asthma quality of life questionnaire (Cuestionario de calidad de vida del asma)

AM: Macrófagos alveolares

BALF: líquido de lavado broncoalveolar

BSS: Bronchitis severity Scale

BUD: Budesonida

Covid-19: Coronavirus Disease 2019

Car: Carcinogénesis

CG/EM: Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masa CMI: Concentración mínima inhibitoria

EA: Eventos adversos

EMA: Agencia Europea del Medicamento

F: Formoterol

GCAR: Cromatografía de Gases de Alta Resolución

ICAM-1: moléculas de adhesión endoteliales solubles 1

IL: Interleuquina

IRA: Infección Respiratoria Aguda

IRAG: Infección Respiratoria Aguda Grave

JAK: inhibidores de la quinasa Janus

LPS: Lipopolisacárido

MCP-1: proteína 1 quimioatrayente de monocitos MMP-6: metaloproteínasa de matriz-9

NA: No aplica

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad NF-kb: Factor nuclear kappa B

NIH: Neumonía nosocomial o intrahospitalaria NK: Natural killer

NR: No reportan

OMS: Organización Mundial de la Salud

OVA: Ovoalbúmina

PC: perfil de carcinogenicidad

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

QD: Cada día

SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo grave tipo 2

SEEN: Sensación de esencia de eucalipto en la nariz TID: Tres veces al día

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TOA: Toxicidad oral aguda

TREM-1: Receptor de superficie de la vía TREM UCI: Unidad de cuidados intensivos

VCAM-1: molécula de adhesión de células vasculares 1

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) constituyen un grupo de enfermedades producidas por agentes virales o bacterianos, que afectan cualquier parte del tracto respiratorio. Dentro de este grupo están: la influenza, faringitis, laringitis, amigdalitis, bronquitis, bronquiolitis y neumonía (López Milián et al., 2016). Las IRA se caracterizan por producir síntomas tales como: tos, rinorrea, obstrucción nasal, fiebre y dificultad respiratoria; presentan una duración inferior a 15 días y la intensidad de los síntomas dependerá de la severidad del cuadro y la respuesta inmune del individuo. En la mayoría de casos, las infecciones serán leves y autolimitadas según sea la capacidad del sistema inmune; sin embargo, algunas de ellas pueden generar complicaciones e incluso llevar a la muerte (Pérez et al., 2020). Este tipo de enfermedades representa un importante problema de salud pública, siendo una de las primeras causas de atención médica a nivel mundial, sobre todo en países latinoamericanos durante los meses de invierno. En época invernal, existe un aumento en la incidencia de las infecciones respiratorias altas y/o bajas como consecuencia de las bajas temperaturas y de la presencia de otros factores que pueden colaborar en este aumento (Mejía, 2015). Según Coronel et al., 2018, se estima que las infecciones respiratorias son responsables del 30-50% de las visitas a los centros de salud, y del 30-60 % de todas las hospitalizaciones en América Latina. Ospina Martínez et al., 2017, señala que la IRA se considera una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, provocando en promedio 3.460.000 muertes cada año (Ospina Martínez et al., 2017).

Las enfermedades respiratorias provocadas por virus como el Adenovirus, el virus de Influenza, Parainfluenza y el Virus Sincitial Respiratorio, son vigiladas por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador como infecciones respiratorias agudas graves (IRAG). Estas infecciones se caracterizan por un cuadro de tos, dificultad respiratoria y fiebre (superior a 38,5°C), requiriendo tratamiento intrahospitalario para su manejo. De toda la población afectada, una mayor probabilidad de desarrollar una IRAG se presenta en pacientes de la tercera edad, embarazadas, y en pacientes con comorbilidades como: diabetes, hipertensión, inmunodeficiencias, entre otras (Ministerio de Salud Pública, 2018).

En diciembre del 2019, se sumó un nuevo agente viral conocido como SARS-CoV-2, el cual dio inicio a la enfermedad de la COVID-19, una infección del tracto respiratorio identificada por primera vez en Wuhan, China. En la mayoría de casos, los pacientes presentan un cuadro sin complicaciones, caracterizado por: fiebre, tos seca, opresión del pecho y fatiga. Sin embargo, aproximadamente 14% de los casos evolucionan a un cuadro grave que requiere hospitalización y oxigenoterapia, mientras el 5% es ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (Organización Mundial de la Salud, 2020).

En un estudio realizado en el año 2020, en el Centro de Salud “Centro Histórico” en la ciudad de Quito, se reportó una prevalencia de enfermedades respiratorias superiores en pacientes adultos de 88,1%, mientras que las del tracto inferior corresponden al 5,4%. Respecto al reporte de pacientes con COVID 19, estos corresponden al 4,9% de los casos. En los últimos dos años, los casos confirmados de adultos contagiados por el virus han incrementado notablemente en el Ecuador y se han reportado alrededor de 1.040.463 contagios y 35.940 muertes en el país desde que inició la pandemia, con lo cual los sistemas de salud se han saturado sin poder ofrecer una atención equitativa a todos los pacientes (Haro Esparza et al., 2020). Actualmente, el virus del SARS-CoV-2 forma parte de la vigilancia epidemiológica de las IRAG en el Ecuador (Ríos Quituzaca et al., 2021).

Justificación

Las IRA son infecciones sumamente transmisibles que, en determinadas temporadas y regiones, pueden ocasionar eventos epidemiológicos y afectar a los grupos más vulnerables. En el 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) determinó que, de estas infecciones, la neumonía es la que con mayor frecuencia amenaza la vida, sobre todo en países en vías de desarrollo (Organización Mundial de la Salud, 2014). En nuestro país, las IRA representan la primera causa de morbilidad con 45,7% en el área urbana y 38,3% en el área rural. Según Alomia et al., 2019, estas infecciones presentan una alta tasa de recurrencia, presentándose entre 4 a 6 veces por año en zonas urbanas y de 5 a 8 veces a nivel rural. En el 2017, el Foro de las Sociedades Respiratorias Internacionales calificó a las IRA del tracto inferior y a la neumonía, como una de las primeras causas de muerte en el mundo, provocando más de 4 millones de muertes al año, siendo una gran carga tanto médica como económica a los sistemas de salud (Gallegos -Zurita et al., 2021). Por su parte, el Ministerio de Salud Pública, 2021, afirma que los grupos etarios más afectados por estas infecciones son: el grupo de 20 a 49 años, seguido por el grupo de 65 años en adelante, y finalmente, el grupo de 50 a 64 años. Según Alomia Castro et al, 2019, en Ecuador las IRA representan la segunda causa de mortalidad (40%) en los menores de 5 años.

Por sus propiedades medicinales, el eucalipto ha sido empleado durante muchos años para tratar las diversas afecciones del tracto respiratorio. Aunque existen varias especies en nuestro país, la que se encuentra en mayor cantidad y posee mayor capacidad de adaptación en la región de la Sierra, es el *Eucalyptus globulus* Labill (*Myrtaceae*). Su composición química consiste principalmente del 1,8-cineol, también conocido como eucaliptol, el cual se encuentra alojado en sus hojas. Mediante la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masa (CG/EM), se ha determinado que 50 mg de muestra contiene una concentración de 85,40% de 1,8-cineol (Granados et al., 2019). También se han encontrado hidrocarburos monoterpénicos como el α y β -pineno, así como el β -mirceno; los cuales tienen propiedades tanto antivirales como antibacterianas. Contiene, además, aldehídos, cetonas, terpineol, y pequeñas cantidades de sesquiterpenos, responsables de su acción antiséptica, expectorante, y antitusiva. El eucalipto también posee propiedades broncodilatadoras y mucolíticas que ayudan a limpiar las vías respiratorias, permitiendo un pasaje de aire limpio y permanente. Según Villarreal Rodríguez et al., 2022, un análisis químico de las hojas de eucalipto determinó que las concentraciones de sus ingredientes activos se encuentran dentro de los valores óptimos (cineol: 49,07% a 83,59%), resultandos eficientes para algunas enfermedades producidas por agentes virales o bacterianos. Por todo esto, el eucalipto tiene importancia en el tratamiento de enfermedades respiratorias como la bronquitis, faringitis,

asma, sinusitis, neumonía, entre otros (Gallegos et al. 2021). En la actualidad, el uso de esta planta ha incrementado significativamente, en especial durante la pandemia de la Covid-19, enfermedad que ha dejado graves consecuencias económicas y médicas en el país, y para la cual aún no existe un tratamiento específico, o medicamento capaz de tratar los síntomas que produce (Legua, 2021).

A pesar de ser una de las plantas más empleadas para el alivio de enfermedades respiratorias, existe poca información compilada en cuanto a la acción y eficacia de sus componentes, principalmente el 1,8-cineol, y el beneficio que este puede brindar a los pacientes con enfermedades del sistema respiratorio y en aquellos en los que la COVID-19 se ha manifestado como afección respiratoria. Por lo que surge la necesidad de realizar una revisión completa de la evidencia que existe en cuanto a esta alternativa terapéutica.

Objetivos

Objetivo general:

Realizar una revisión bibliográfica de las investigaciones llevadas a cabo sobre la actividad farmacológica del 1,8-cineol presente en el aceite esencial de *Eucalyptus globulus* para el tratamiento de los síntomas producidos por infecciones respiratorias en pacientes adultos.

Objetivos específicos:

- Evaluar, según la evidencia recopilada, la eficacia del 1,8-Cineol presente en el aceite esencial de *Eucalyptus globulus* para tratar afecciones respiratorias.
- Corroborar la acción farmacológica atribuida al 1,8-cineol mediante la evaluación de los resultados de los estudios existentes.

Marco Teórico

Eucalyptus globulus labill

Características

El eucalipto, cuyo nombre científico es *Eucalyptus globulus* labill (Myrtaceae), es un árbol procedente de Australia y Tasmania que se cultiva extensamente fuera de su región original (Di Marco, 2015). El eucalipto puede alcanzar una altura de hasta 50-60 metros y se caracteriza por ser una especie de rápido crecimiento y fácil adaptación a diferentes ecosistemas (Guaraca, 2022). Presenta, además, una gran capacidad para absorber humedad, consumiendo grandes cantidades de agua. El eucalipto requiere de suelos profundos, con un pH entre 5 y 7, con buen drenaje y no compactados para un adecuado desarrollo (Di Marco, 2015).

La corteza del árbol de eucalipto es lisa, de color gris-azulada o verdoso que se desprende con facilidad en largo flecos. Otra característica de esta especie es la heterofilia, fenómeno por el cual las hojas de la planta joven son marcadamente diferentes de las hojas de la planta adulta. Las hojas adultas del eucalipto son alternas, pecioladas, y lanceolado-falciformes; presentan un color verde oscuro brillante y pueden alcanzar una longitud de 30 centímetros, a diferencia de las hojas jóvenes, las cuales son opuestas, sésiles, de un color verde claro-grisáceo, con una longitud entre 8 y 15 centímetros (Di Marco, 2015). Su flor, generalmente solitaria, es axilar, grande y blanca. Su fruto es capsular, con 3 a 6 lóculos, y puede medir hasta 3 centímetros de diámetro.

Clasificación taxonómica

Por la gran diversidad de características morfológicas, el eucalipto se ha clasificado en tres géneros principales: *Angophora*, *Corymbia* y *Eucalyptus*. Este último es un género con más de 700 especies, de las cuales el *Eucalyptus globulus* se considera una de las más importantes (Barros, 2012).

Tabla 1. Clasificación taxonómica del *Eucalyptus globulus* Labill. Tomado de (García, 2015).

Reino	<i>Plantae</i>
División	<i>Magnoliophyta</i>
Clase	<i>Magnoliopsida</i>
Orden	<i>Myrtales</i>
Familia	<i>Myrtaceae</i>
Género	<i>Eucalyptus</i>
Especie	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill

Nombres comunes: Eucalipto blanco, eucalipto azul o blue gum, eucalipto común.

Composición química del aceite esencial de *Eucalyptus globulus*

Los aceites esenciales (AE) son una mezcla compleja de compuestos naturales y volátiles, obtenidos a partir de plantas aromáticas como metabolitos secundarios. Estos aceites se encuentran distribuidos en los diferentes órganos de la planta, como, por ejemplo, flores, semillas, hojas, cortezas, madera, frutos y raíces, y se encuentran almacenados en células secretoras, cavidades, canales, células epidérmicas o glándulas (Granado et al., 2015). En el caso del eucalipto, los AE se encuentran alojados en sus hojas, a nivel intracelular, siendo su principal constituyente, el 1,8-cineol.

Mediante análisis químicos del aceite esencial de las hojas de *Eucalyptus globulus* se ha podido demostrar que este aceite puede contener más del 70% (V/V) de 1,8-cineol. Según Dhakad et al., 2018, informaron que los principales componentes del aceite esencial de *Eucalyptus globulus* eran monoterpenos, monoterpenos oxigenados y sesquiterpenos. De estos los principales constituyentes son: 1,8-cineol (72,71%), α -pineno (9,22%) y α -terpineol (2,54%). Otros compuestos son macrocarios (floroglucinol-sesquiterpenos), monoterpenos (D-limoneno, β -pineno, p-cimeno), alcaloides, eucaliptina, fenoles, flavonoides 6,8-dimetilkaempferol-3,7-dimetil éter, ácido oleanólico (ácido 2,3-dihidroxi-urs-12-en-28-oico), 8-desmetil-eucaliptina, taninos, fenolaldehídos terpenoides, 2'6'-dihidroxi-3'-metil-4'-metoxi-dihidrocalcona y verbenona, una cetona bicíclica monoterpénica.

Tabla 2. Composición química del aceite esencial de *Eucalyptus globulus*. Fuente: (Dhakad et al., 2018).

Componentes principales del AE de <i>Eucalyptus globulus</i>		Concentración promedio
Monoterpenos oxigenados	1,8-cineol	72,71%
	α -terpineol	2,54 %
	Terpinen-4-ol	0,34 %
	Linalol	0,24 %
Monoterpenos	El α -pineno	9,22 %
	β -pineno	0,4 %
Sesquiterpenos	α -eudesmol	0,39 %
	Globulol	2,77 %
	Epiglobulol	0,44 %
Otros	Acetato de α -terpineol	3,1 %
	Aloaromadendreno	2,47 %

Extracción de principios activos

Existen diferentes métodos para extraer los compuestos volátiles de las plantas aromáticas según la parte de la planta que los contenga. En el caso del eucalipto, que contiene el aceite esencial en sus hojas, la técnica que se aplica es la extracción por arrastre de vapor o hidrodestilación (Alcaraz, 2012).

Extracción por destilación por arrastre de vapor

Se define como la vaporización selectiva de un elemento volátil de otras no volátiles en una mezcla. La función del “vapor de arrastre” consiste en generar una mezcla inmisible debido a la naturaleza oleosa de los componentes orgánicos. Se proporciona una inyección directa de vapor de agua sobre la mezcla, y como resultado, los compuestos volátiles son destilados mediante el calor cedido por el agua. Por lo tanto, la condición más importante es que el

componente que se desea destilar sea insoluble en agua, como es el caso de los aceites esenciales (García, 2014).

La técnica consiste en el uso de vapor saturado, el cual es generado fuera del equipo principal, ya sea con una caldera, una olla de presión o un matraz adecuado. La materia prima, ya sea en estado molido, cortado o entero, es cargada en el equipo hidroddestilador, formando un lecho compactado.

Luego el vapor de agua es inyectado mediante un distribuidor interno. A medida que el vapor entra en contacto con el lecho, la materia prima se calienta y va liberando su contenido de aceite esencial, el cual, a su vez, se va evaporando a causa de su alta volatilidad. Debido a su solubilidad con el vapor circundante, este es arrastrado hacia el tope del hidroddestilador. La mezcla de vapor saturado y aceite esencial fluye hacia el condensador, el cual se encarga de condensar la mezcla y enfriarla hasta temperatura de ambiente. A la salida del condensador, se coloca una trampa Clevenger, la emulsión inestable obtenida es separada en la bureta de la trampa. Finalmente, se deja enfriar y se recoge en viales ámbar, que luego son pesados y almacenados en refrigeración a 5°C, evitando una prolongada exposición a la luz (Alcaraz, 2012).



Ilustración 1. Destilación por arrastre de vapor. Tomado de (Sadgrove & Jones, 2015) (A) Regulador de potencia; (B) Manto calefactor con matraz de fondo redondo que contiene agua y la muestra; (C) Aparato del tipo Clevenger; (D) El condensador.

1,8-Cineol

El 1,8-cineol es un monoterpeno saturado natural con una estructura de éter bicíclico también denominado eucaliptol, que está presente en varias especies de plantas como: *Eucalyptus*, *Rosmarinus*, *Psidium*, *Croton* y *Salvia*, siendo la principal fuente las hojas de eucalipto. Al 1,8-cineol, se le atribuyen propiedades: antibacterianas, antiinflamatorias, antioxidantes, mucolíticas y expectorantes, ya que inhibe la producción de citocinas proinflamatorias en

linfocitos humanos y monocitos estimulados por lipopolisacáridos y, por lo tanto, es capaz de controlar la hipersecreción de moco de las vías respiratorias y los procesos de inflamación (García, 2014 & Kardos et al., 2021).

Fórmula química:

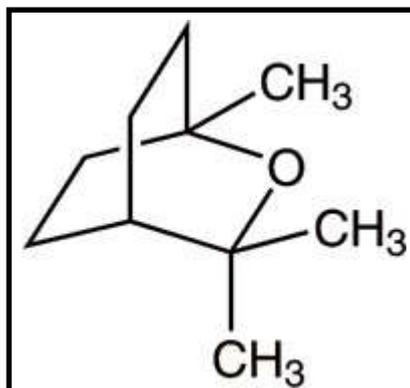


Ilustración 2. Estructura química del 1, 8-cineol aislado de especies de Eucalyptus (Greiner et al, 2013).

Fórmula Molecular: C₁₀H₁₈O

Otros nombres: 1,8-epoxi-p-mentano

Nombre IUPAC: 1, 3, 3-Trimetil-2-oxabicyclo [2, 2, 2] octano

Solubilidad: Insoluble en agua y soluble en éter, etanol al 96%, cloroformo y cloruro de metilo (García, 2014).

Mecanismo de acción farmacológico del aceite esencial de *Eucalyptus globulus* y del 1,8- cineol

La actividad antimicrobiana del aceite esencial de eucalipto se fundamenta en la toxicidad que presentan sus principales componentes frente a las bacterias, virus y hongos. Esta actividad antimicrobiana puede atribuirse al 1,8-cineol, α -pineno, β -pineno y limoneno (Dhakad et al., 2018). La propiedad antibacteriana atribuida al aceite esencial de eucalipto también se debe a una de las características de mayor importancia de los aceites esenciales en general, que es la hidrofobicidad, la cual le permite adherirse a la membrana celular de las bacterias. Esto afecta su presión e incrementa su permeabilidad, produciendo la fuga de iones que se encuentran al interior de la célula. Es decir, el daño a la membrana celular provoca la fuga de macromoléculas y, por consiguiente, la lisis (Argote et al., 2017 & Yáñez & Cuadro, 2012).

La acción antiinflamatoria del 1,8-cineol ha sido demostrada en diversos estudios, observándose su capacidad para disminuir las citoquinas proinflamatorias, entre ellas, el

factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la Interleucina-1 beta (IL-1 β), y la actividad del factor nuclear kappa B (NF- κ B), la cual ha sido relacionada con una amplia variedad de enfermedades inflamatorias, incluidas aquellas estrechamente relacionadas con las vías respiratorias, tales como el asma y la rinitis alérgica (Greiner et al, 2013), (Zárate & Marrugo, 2017). Según estudios recientes, la actividad antiinflamatoria del 1,8-cineol está basada en una inhibición de la translocación nuclear de NF- κ B p65, lo cual resulta en una disminución del nivel de genes diana proinflamatorios de NF- κ B. Su actividad está mediada, además, por su influencia tanto sobre citocinas, como sobre prostaglandinas y leucotrienos (Zárate & Marrugo, 2017 & Greiner et al, 2013).

El 1, 8 cineol posee además una acción expectorante que se debe a su capacidad de producir un aumento en la fase secretora bronquial y disminuir la tensión superficial entre el agua y aire en la superficie del alveolo (López & Ruano, 2005).

Mecanismo de acción farmacocinético del aceite esencial de *Eucalyptus globulus* y del 1,8-cineol

El aceite esencial de *Eucalyptus globulus* que contiene el monoterpeno lipofílico, 1,8-cineol, se absorbe bien y rápidamente en los aparatos gastrointestinal y respiratorio. El 1,8-cineol puede administrarse por vía oral, como cápsulas gastrorresistentes y cuya administración puede verse reforzada por los lípidos y la leche. Del mismo modo, puede absorberse bien mediante la vía inhalatoria con un nivel plasmático máximo reportado a los 18 minutos (Dhakad et al., 2018).

Según los estudios llevados a cabo in vitro y en animales, el 1,8-cineol, se absorbe en el intestino delgado y es metabolizado en el hígado principalmente con un metabolismo oxidativo que puede requerir la inducción del sistema de enzimas del citocromo P450, específicamente la isoenzima CYP3A4; dando lugar a los metabolitos principales, el 2-alfa-hidroxi y 3-alfa-hidroxi-1,8-cineol (Dhakad et al., 2018 & Juergens et al., 2017).

Además de su disponibilidad sistémica en sangre, el 1,8-cineol llega a los pulmones y se exhala a través de las vías respiratorias periféricas, incluidos los senos paranasales, exponiendo sus propiedades benéficas en las vías respiratorias (Juergens et al., 2017).

Los metabolitos resultados del metabolismo se eliminan por la orina, las heces y la leche materna (Dhakad et al., 2018 & Juergens et al., 2017).

Usos y posología

La Agencia Europea del Medicamento (EMA), rescata el uso tradicional de las hojas de eucalipto, así como de su aceite esencial, para el tratamiento de los síntomas producidos por

la tos, bronquitis, catarro de las vías superiores y asma bronquial. Además, añade el uso tópico del aceite esencial para dolores musculares en trastornos reumáticos (Carretero Accame & Ortega Hernández-Agero, 2018).

EMA aprueba la siguiente posología para adolescentes, adultos y ancianos:

Por vía oral:

- Infusión: 1,5 a 3 g de hojas de eucalipto pulverizadas en 150 ml de agua/4 tazas al día.
- Aceite esencial (1,8-cineol 72,71%): 100-200 mg/2-5 veces/día.
- 1,8-cineol, 0,005 a 0,2 ml por dosis, 0,3 a 0,6 ml por día. En el caso de cápsulas, 100 a 200 mg de 2 a 5 veces al día, o en el caso de tabletas, de 0,2 a 15,0 mg (Carretero Accame & Ortega Hernández-Agero, 2018).

Por vía inhalatoria

- Infusión: 3 g de hojas pulverizadas en agua/3 veces al día.
- Aceite esencial: 3-8 gotas en 250 ml de agua hirviendo/3 veces al día.
- 1,8-cineol: 2-4 gotas en 250 ml de agua hirviendo/3 veces al día (niños de 6 a 12 años) (Carretero Accame & Ortega Hernández-Agero, 2018).

Reacciones adversas y contraindicaciones

A las dosis y formas farmacéuticas recomendadas no se han descrito efectos secundarios, aunque a altas dosis, en tratamientos crónicos o en individuos especialmente sensibles se pueden producir náuseas, vómitos o diarrea. Existe también el riesgo de producir reacciones de hipersensibilidad e irritación (López Luengo, 2012).

El uso del eucalipto está contraindicado en caso de úlcera péptica y gastritis, ya que puede provocar el aumento de la producción de jugos gastrointestinales. En caso de insuficiencia hepática, el eucalipto debe usarse con precaución debido a su posible efecto hepatotóxico (López Luengo, 2012). Durante el embarazo y la lactancia no se recomienda su uso, por no disponer de suficientes estudios que avalen su seguridad. Su uso también está contraindicado en niños menores de 6 años debido al riesgo de sufrir laringoespasma, ya que los aceites esenciales pueden ser neurotóxicos, y convulsivantes (López Luengo, 2012).

En cuanto a sus posibles interacciones medicamentosas, aunque no se han descrito, hay que tener en cuenta que el aceite esencial de eucalipto es inductor de las enzimas hepáticas, por lo que podrían aparecer interacciones con medicamentos que se eliminan por metabolismo hepático (López Luengo, 2012).

Toxicidad del 1,8-cineol

Para asegurar una mejor eficiencia del potencial farmacológico del 1,8-cineol se han realizado varios ensayos preclínicos y clínicos de este monoterpeno en personas con enfermedades respiratorias como: sinusitis, bronquitis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC), obteniéndose resultados positivos. Desde el análisis in silico, el 1,8-cineol no mostró toxicidad AMES (prueba para evaluar el potencial mutagénico de un compuesto), ni grado de carcinogenicidad, el perfil carcinogénico se consideró bajo y su toxicidad oral aguda clasificada como grado III, fue considerada poco tóxica. La investigación apunta a una baja toxicidad del monoterpeno 1,8-cineol, sus datos de análisis in silico sugieren que la sustancia es un buen candidato para el desarrollo de alternativas terapéuticas (Gomes et al., 2020).

Infecciones Respiratorias Agudas (IRA)

Definición de infecciones respiratorias agudas

La infección respiratoria aguda se define como un grupo complejo de enfermedades causadas por microorganismos virales o bacterianos, que atacan al sistema respiratorio, y que presentan una evolución inferior a 15 días. Se pueden presentar en el sistema respiratorio superior como una infección respiratoria aguda alta o en el sistema respiratorio inferior como una infección respiratoria aguda baja (Cortés Medina, 2019).

Etiología y cuadro clínico de las infecciones respiratorias agudas

La forma en la que se presenta una IRA puede variar dependiendo de la estructura afectada.

Infecciones respiratorias altas

Se les conoce como infecciones respiratorias altas a aquellas que se presentan en la vía respiratoria superior, las cuales se manifiestan de la siguiente manera (Cortés Medina, 2019):

Rinitis aguda

Conocida también como resfriado común. Se trata de una infección cuya etiología es, con mayor frecuencia, viral, estando involucrados más de 200 serotipos víricos de, por lo menos, 8 grupos distintos. La presencia de una infección bacteriana se detecta usualmente en el caso de complicaciones. La rinitis aguda se caracteriza por la inflamación de la mucosa de las fosas nasales, provocando síntomas como obstrucción nasal y síntomas oculares, faríngeos y óticos (Hervás et al., 2014).

Sinusitis

Se define como la inflamación de los senos paranasales. Constituye una de las principales complicaciones de las infecciones respiratorias altas de etiología viral, que puede ser seguida por una infección bacteriana. Se caracteriza por síntomas como la congestión nasal, hiposmia o anosmia, odontalgia, fiebre, adinamia y dolor facial tipo presión. Una duración del cuadro mayor a diez días implica sobreinfección bacteriana (Martínez Campos et al., 2013).

Otitis aguda

Se define como la inflamación del oído medio, caracterizado por la presencia de líquido en esta cavidad, siendo las bacterias *S. pneumoniae* y *H. influenzae* los agentes causales en más del 90% de casos, y con menor frecuencia, *M. catarrhalis*. Los principales agentes virales son el rinovirus, coronavirus, virus sincitial respiratorio, bocavirus y metapneumovirus. La infección cursa con síntomas como otalgia, hipoacusia, fiebre, anorexia, vómito, diarrea y cuando se produce la perforación de la membrana timpánica, otorrea (Arredondo & Méndez, 2017).

Faringitis aguda

Es la infección e inflamación de la faringe, también puede presentarse con infección de las amígdalas, conocido bajo el término faringoamigdalitis (Cortés Medina, 2019). La faringitis puede ser tanto de etiología viral como bacteriana. La faringitis de etiología bacteriana, producida principalmente por *S. pyogenes*, se caracteriza por un cuadro de odinofagia de aparición abrupta, fiebre, cefalea y malestar general, además de hiperplasia, exudado amigdalino purulento y adenomegalias cervicales dolorosas. Por otra parte, la faringitis de etiología viral, causado principalmente por adenovirus, rinovirus, coronavirus y el virus de la influenza, produce un cuadro clínico de menor gravedad, que se caracteriza por síntomas como la hiperemia faríngea y odinofagia, además de manifestaciones virales como tos no productiva, rinorrea u obstrucción nasal (Arredondo & Méndez, 2017).

Epiglotitis

Se define como una inflamación de las estructuras supraglóticas, en la que se ven afectadas además de la propia epiglotis, los tejidos blandos que la rodean, la superficie posterior de la lengua y los pliegues aritenoeplóticos. Su agente causal más frecuente es el microorganismo *Haemophilus influenzae* tipo B (HIB). Otra bacteria que puede causar esta infección es el estreptococo beta hemolítico del grupo A. El paciente con epiglotitis sufre dificultad respiratoria como consecuencia de la obstrucción de la vía aérea en este nivel, lo que se considera como una emergencia respiratoria. Esta enfermedad cursa, además, con odinofagia, fiebre elevada y disfagia (Arredondo & Méndez, 2017).

Laringitis

Se define como la inflamación de la mucosa laríngea (Cortés Medina, 2019). La laringitis puede ser tanto de causa infecciosa como no infecciosa. Los agentes virales constituyen la causa más frecuente de la laringitis infecciosa, sin embargo, también puede ser causada por ciertas bacterias. La laringitis de etiología vírica incluye la laringitis catarral, provocado por: Rotavirus, Adenovirus, Myxovirus, Paramyxovirus, Picornavirus y Coronavirus; laringitis gripal, causada por los virus de la gripe Influenza tipos A y B y laringitis herpética, cuyo agente causal es el herpes simple tipo 1 y 2 (Terre Falcón et al., 2016).

Por otra parte, la laringitis de etiología bacteriana se produce como resultado de una laringitis viral sobreinfectada. Algunas de las bacterias que se han identificado son estreptococos, estafilococos, neumococos, *Haemophilus influenza B*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Pseudomona aeruginosa*, *Actinomyces* (Terre Falcón et al., 2016). La laringitis también puede tener etiología fúngica, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos pudiendo presentarse la laringitis candidiásica, laringitis por aspergillus, y la laringitis por histoplasma (Terre Falcón et al., 2016). Las manifestaciones clínicas de la laringitis que se presentan generalmente son fiebre, tos no productiva, odinofagia, disfonía y afonía.

Infecciones respiratorias bajas

Una IRA baja se presenta en las vías respiratorias inferiores a partir de la tráquea, pasando por los bronquios y los alvéolos, los cuales están asociados al funcionamiento pulmonar y en las cuales, con frecuencia, se presentan las siguientes enfermedades:

Bronquitis

Es la inflamación de los conductos bronquiales, los cuales se encargan de transportar el oxígeno hacia los pulmones. Los principales agentes causales de esta infección son: rinovirus, coronavirus, adenovirus, virus de la influenza, parainfluenza, metapneumovirus y el virus sincicial respiratorio. No se ha demostrado que las bacterias clásicas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* tengan un rol en la patogenia de esta infección. Por otro lado, las bacterias *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* y *Bordetella pertussis* se conocen como agentes causales ocasionales de bronquitis aguda, aislados en un 20% de los pacientes que presentan cuadros respiratorios prolongados. El cuadro clínico consiste en malestar general, fatiga, síndrome febril, tos irritativa o productiva y expectoración mucosa o purulenta que tiene una duración de entre 1 y 4 semanas (Arredondo & Méndez, 2017).

Bronquiolitis

Es la infección en los conductos más pequeños que se encargan de llevar el aire de los bronquios a los alvéolos. Su principal agente etiológico es el virus sincitial respiratorio. El cuadro clínico inicia con síntomas como tos, rinitis serosa y fiebre. Después de aproximadamente 2 a 3 días, se presentan otros síntomas como polipnea, irritabilidad, somnolencia, tos silbante, aleteo nasal y quejido respiratorio (Arredondo & Méndez, 2017).

Neumonía

Se define como la inflamación pulmonar en respuesta al ingreso de microorganismos a la vía aérea distal y al parénquima. La neumonía se puede clasificar en función de varios criterios, uno de ellos es el tipo de huésped. Dentro de este grupo tenemos las neumonías en inmunocompetentes y las neumonías en inmunodeprimidos, siendo el espectro etiológico diferente para ambos tipos de huéspedes. Los pacientes inmunodeprimidos son más propensos a neumonías a causa de agentes bacterianos como *S. pneumoniae*, *S. aureus* o *H. influenzae*, debido a la inmunodeficiencia humoral. Por otra parte, las neumonías por microorganismos como *S. aureus*, Enterobacterias y otros bacilos Gram negativos, *Pseudomonas spp.* y algunos hongos como *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.* y *Candida spp.*, pueden presentarse en pacientes con neutropenia. Aquellos pacientes que han recibido un trasplante, que sufren una inmunodeficiencia celular como la infección VIH avanzada, o con tratamientos inmunosupresores, presentan una predisposición a neumonía de etiología bacteriana con un espectro bacteriano mayor que los pacientes inmunocompetentes, entre los cuales se encuentra *P. aeruginosa* y *S. aureus*, microorganismos oportunistas como *P. jiroveci*, micosis invasivas, *L. pneumophila*, neumonías virales, citomegalovirus, helmintos o protozoos (Álvarez Martínez, 2021).

Las neumonías también se pueden clasificar según el ámbito de adquisición en neumonía adquirida en la comunidad (NAC), también denominada extrahospitalaria, y la neumonía nosocomial o intrahospitalaria (NIH). Los principales agentes causales de la NAC son: *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii* y *Legionella pneumophila*. En el caso de la NIH, sin factores de riesgo presentes, los principales agentes causales incluyen: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* meticilin-sensible, Enterobacterias como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus spp.* y *Serratia marcescens* (Álvarez Martínez, 2021).

Las principales manifestaciones clínicas observadas en pacientes con neumonía son tos, expectoración purulenta, disnea, dolor pleurítico y fiebre. Al ser inespecíficos, estos síntomas pueden llevar a confundir la neumonía con otras enfermedades respiratorias (Álvarez Martínez, 2021).

Covid-19 (Coronavirus Disease 2019)

Es una enfermedad respiratoria causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), identificado en diciembre del 2019 en Wuhan, China. La enfermedad provoca síntomas variados, siendo los más comunes la fiebre, tos (seca o productiva), fatiga, odinofagia y disnea. La ageusia y anosmia también son frecuentes. Por otra parte, la mialgia y la cefalea son síntomas que se presentan con menor frecuencia, en 10 a 20% de los casos. La forma asintomática y los casos leves de la enfermedad se presentan más comúnmente en niños, jóvenes y adultos, mientras que la forma severa se presenta en pacientes mayores de 65 años y en aquellos pacientes con comorbilidades como diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, entre otras. Los casos severos de la covid-19 comprenden signos de neumonía y de distrés respiratorio severo, incluyendo la dificultad para completar oraciones y frecuencia respiratoria de más de 30 respiraciones por minuto. Los casos críticos se caracterizan por presentar síndrome de distrés respiratorio agudo, sepsis y choque séptico. También pueden aparecer la miocarditis y daño renal agudo (Díaz Castrillón & Toro-Montoya, 2020) Organización Mundial de la Salud, 2021).

A pesar de no existir un tratamiento para prevenir o curar la enfermedad producida por el SARS-Cov 2, se recomiendan ciertos fármacos para tratar los síntomas producidos por este virus, según su severidad, el tratamiento recomendado es el siguiente:

- **Casos leves - moderados:**

- **Nirmatrelvir y Ritonavir:** La OMS recomienda la combinación de estos fármacos en aquellos pacientes con alto riesgo de evolucionar a un estado crítico y de hospitalización: personas inmunodeprimidas, personas de 75 o más años que no han sido vacunados, o personas de 65 o más años que presenten dos o más comorbilidades (diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, entre otros). Este tratamiento, según nueva evidencia, es apto para el uso en el embarazo y la lactancia. La dosis recomendada es de 300mg de Nirmatrelvir, administrado en 2 cápsulas de 150mg, y una cápsula de 100mg de Ritonavir, tomados por vía oral cada 12 horas, con o sin las comidas, por un periodo de 5 días (Organización Mundial de la Salud, 2023 & (Organización Panamericana de la Salud, 2022).

- **Molnupiravir:** Evita la replicación del virus al insertar errores en el código genético del SARS-Cov-2. La dosis recomendada es de 800 mg (4 cápsulas de 200mg) por vía oral cada 12 horas, con o sin alimentos, durante un periodo de 5 días. Está contraindicado en el embarazo y la lactancia (World Health Organization, 2023 & Food and Drug Administration, 2021).

- **Remdesivir:** Este fármaco es un análogo del nucleótido del ARN el cual actúa interfiriendo con la polimerización del ARN del virus. Se recomienda la administración de una dosis diaria de Remdesivir por vía intravenosa durante tres días consecutivos. Se administra una dosis de 200mg en el día 1, seguido de una dosis de 100mg en los días 2 y 3 (World Health Organization, 2023)

- **Casos severos - críticos:**

- **Corticosteroides:** Principalmente la Dexametasona en una dosis de 6 mg al día, por vía oral o intravenosa, por 7 días. Como alternativas, proponen una dosis de 50 mg de Hidrocortisona, administrada por inyección intravenosa, cada 8 hora por 7 a 10 días; Metilprednisolona en una dosis de 10 mg, administrado por vía intravenosa, cada 6 horas por 7 a 10 días; Prednisona en una dosis de 40 mg al día, administrado por vía oral, por 7 a 10 días (World Health Organization, 2023)

- **Bloqueadores del receptor IL-6:** Se recomienda la administración de Tocilizumab, 8 mg/kg (máximo 800 mg) o Sarilumab, 400 mg, por inyección intravenosa. Una segunda dosis podrá ser administrada después de 12 a 48 horas (World Health Organization, 2023 & Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, 2020).

- **Baricitinib:** Es un fármaco que pertenece al grupo de los inhibidores de la quinasa Janus (JAK). Se recomienda una dosis de 4 mg al día, administrado por vía oral. Otras alternativas son Ruxolitinib, 5 mg por vía oral, 2 veces al día o Tofacitinib, 10 mg por vía oral, 2 veces al día, por 14 días o hasta que el paciente reciba el alta hospitalaria. Según la OMS, el mayor beneficio se obtiene al combinar los tres tratamientos (World Health Organization, 2023)

Influenza

Es una infección vírica que afecta principalmente a la nariz, la garganta, los bronquios y, ocasionalmente, los pulmones. La infección dura generalmente una semana y se caracteriza por la aparición súbita de fiebre alta, dolores musculares, cefalea, malestar general, tos seca, dolor de garganta y rinitis.

La influenza se propaga fácilmente en forma de epidemias estacionales, a través de gotículas expulsadas con la tos y estornudos. La mayoría de los contagiados se recuperan en pocas semanas sin necesidad de tratamiento farmacológico; sin embargo, personas con enfermedades crónicas (neurológicas, pulmonares, cardíacas, renales), o con inmunodepresión (VIH/SIDA, quimioterapia, corticoterapia, neoplasias) pueden correr un mayor riesgo al atravesar por mayores complicaciones como la neumonía (Organización Panamericana de la Salud, 2022).

La influenza estacional puede ser causada por cuatro tipos de virus: A, B, C y D.

- Virus de la gripe A: A (H1N1) y A (H3N2).
- Virus de la gripe B: B/Yamagata y B/Victoria.
- Virus de tipo C: Se detectan con menor frecuencia y no suelen ser de importancia desde el punto de vista de la salud pública.
- Virus de tipo D: No parecen ser causa de infección, ni enfermedad al ser humano (Organización Panamericana de la Salud, 2022).

La recomendación de la duración del tratamiento antiviral son 5 días, en el cual el tratamiento farmacológico es el siguiente:

- **Zanamivir:** El zanamivir para inhalar está aprobado por la FDA para el tratamiento de adultos con un caso agudo de la enfermedad sin complicaciones causada por el virus de la influenza A o B, y para la quimioprofilaxis de la influenza en adultos. No se recomienda el uso de zanamivir en personas con enfermedades subyacentes de las vías aéreas (por ejemplo, asma o enfermedades pulmonares obstructivas crónicas). El zanamivir se administra a través de un dispositivo inhalador en dosis de 5 mg por inhalación. La dosis recomendada para el tratamiento de la influenza es 2 inhalaciones (ampolla de 1,5 mg por inhalación para obtener una dosis total de 10 mg) dos veces por día (con un lapso de aproximadamente 12 horas). La dosis de zanamivir para quimioprofilaxis es 10 mg (2 inhalaciones) una vez por día.

- **Oseltamivir:** El oseltamivir oral está aprobado por la FDA para el tratamiento de adultos con una enfermedad aguda sin complicaciones causada por el virus de la influenza A o B, y para la quimioprofilaxis de la influenza en adultos. El oseltamivir está disponible para ser administrado vía oral en cápsulas y suspensión líquida de 30 mg, 45 mg y 75 mg (Centros para el control y la Prevención de Enfermedades, 2016).

Metodología

Diseño y tipo de investigación

El presente trabajo de titulación corresponde a una revisión bibliográfica sistematizada de tipo narrativa, para el que se han seguido las directrices de la declaración PRISMA (Figura 1) para una correcta revisión. Esta herramienta tiene como objetivo permitir una mejor presentación de las revisiones sistemáticas, la cual consta de una lista de verificación de 27 ítems (Anexo A) y un diagrama de flujo de cuatro fases. PRISMA permite una evaluación crítica de las revisiones publicadas y no se considera un instrumento de evaluación de la calidad de los mismos. A continuación, se detalla el proceso de elaboración en sus distintas fases (Page, et al, 20).

Búsqueda inicial

Las primeras búsquedas se realizaron combinando los términos “1,8-cineol”, “aceite esencial” e “infecciones respiratorias” en las bases de datos digitales: PubMed, Sciencedirect y Springer. El acceso a las bases de datos se llevó a cabo por medio de la plataforma de bases digitales de la Universidad de Cuenca:

<https://www.ucuenca.edu.ec/servicios/biblioteca/bases-digitales>. Las bases de datos digitales antes mencionadas nos permitieron acceder a un número considerable de ensayos clínicos, ensayos realizados en animales, ensayos in vitro e in silico. Posteriormente se amplió la búsqueda con una combinación de operadores booleanos AND y OR, dando como resultado una cantidad de artículos repetidos o poco útiles para nuestra revisión.

Búsqueda sistemática

Estrategia de búsqueda

Para facilitar la búsqueda sistemática de información se empleó la combinación de términos, los cuales arrojaron mejores resultados:

- (*Eucalyptus globulus*) AND (essential oil) AND (respiratory infection) AND (efficacy)
- (1,8 cineole OR eucalyptol) AND (respiratory infections) AND (adult) AND NOT (children)
- (1,8 cineole OR eucalyptol) AND (pharmacological action) AND (respiratory infections)
- (1,8 cineole OR eucalyptol) AND (mucolytic) AND (adult) AND NOT (children)
- (1,8 cineole OR eucalyptol) AND (pharmacological action) AND (respiratory infections)

- (1,8 cineole OR eucalyptol) AND (pharmacological action) AND (respiratory infections)

Se obtuvieron (n=529) resultados en PubMed, ScienceDirect (n=326) y Springer (n=226). Antes de proceder con la selección de artículos se procedió con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

Para la recopilación de la información, se consideraron los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos que contengan la composición química del aceite esencial de 1,8-cineol.
- Estudios experimentales in vivo.
- Estudios in vitro e in silico.
- Ensayos aleatorios controlados, ensayos clínicos comprendidos a partir del año 2010 hasta la presente fecha.
- Artículos con intervenciones a pacientes mayores de 18 años y que aborden infecciones del sistema respiratorio superior e inferior.

Criterios de exclusión

En cuanto a los criterios de exclusión, no se consideraron:

- Artículos en donde el 1,8-cineol se utilice para tratar síntomas o afecciones diferentes a las respiratorias.
- Artículos con intervenciones a pacientes menores de 18 años y de años anteriores al 2010.
- Según estos criterios y sólo con la lectura del título, se consideraron adecuados 84 artículos. Se procedió a leer el resumen y a partir de este, se descartaron 15 estudios que no se relacionaban con la actividad farmacológica del 1,8-cineol presente en el aceite esencial de *Eucalyptus globulus*, para tratar los síntomas producidos por infecciones respiratorias.

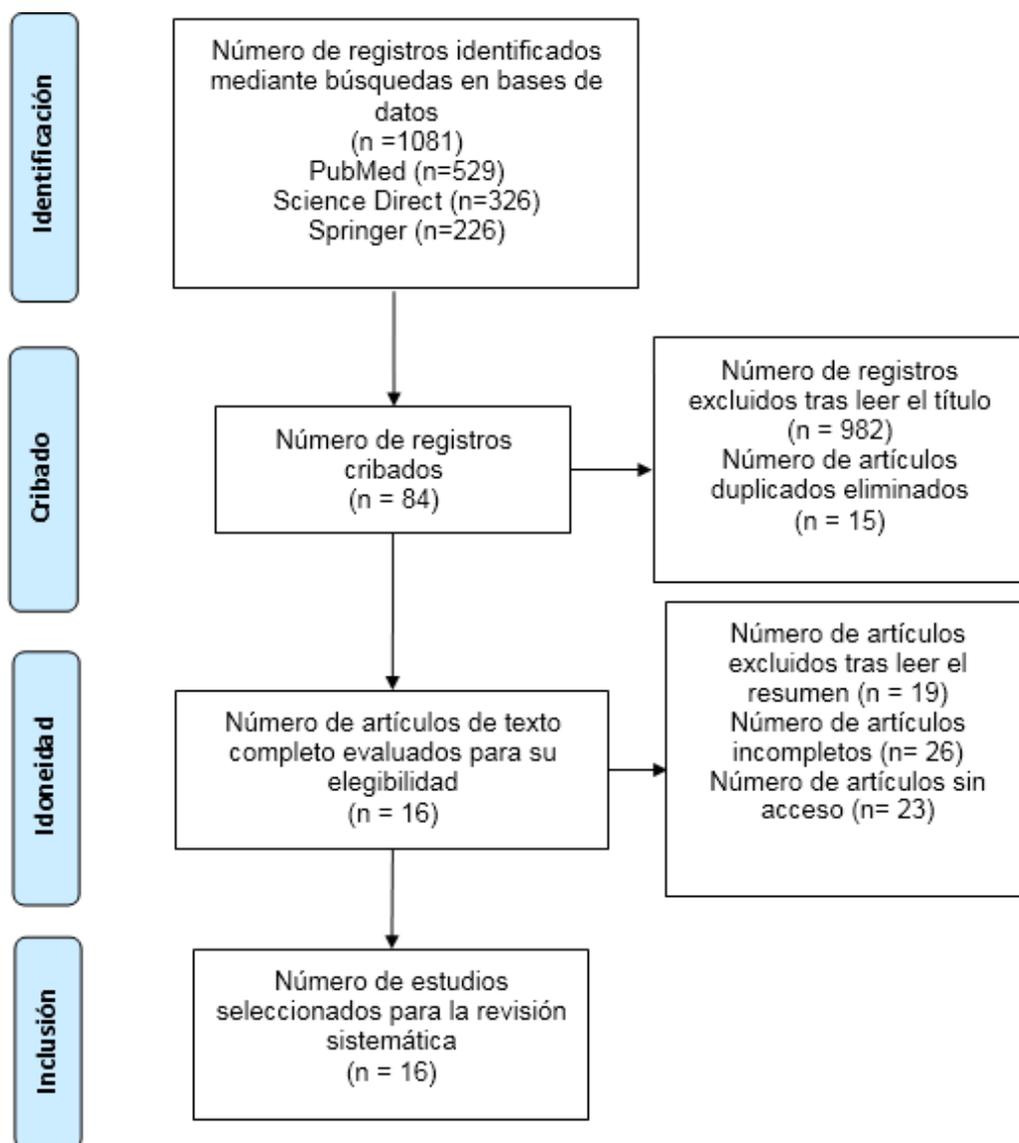
Finalmente fueron recuperados 16 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y se seleccionaron para llevar a cabo la revisión sistemática, publicados en los años 2010 y 2021, en los idiomas inglés y español.

Búsqueda manual

Una vez finalizada la extracción de datos a partir de los 16 artículos seleccionados, los datos de mayor relevancia fueron incluidos en una matriz de Microsoft Excel, en donde se recopilaban los siguientes datos:

- Para los ensayos clínicos se consideraron: Nombre del artículo, año de publicación, distribución geográfica (país), diseño del estudio, población de estudio, edad, género, tratamiento administrado, resultados y conclusiones.
- Para los ensayos llevados a cabo en animales se consideraron: Nombre del artículo, año de publicación, diseño del estudio, muestra para el estudio, tratamiento administrado, resultados y conclusiones.
- Para los ensayos in vitro e in silico se consideraron: Nombre del artículo, año de publicación, diseño del estudio, muestra de estudio, procedimiento, resultados y conclusiones.

Figura 1. Flujograma de búsqueda adaptado de la declaración PRISMA. Adaptado de (Page, et.al., 20)



Resultados

Una síntesis de los resultados de los estudios recopilados puede consultarse en las siguientes tablas. El análisis que a continuación se llevará a cabo, sigue el orden que hemos considerado más pertinente para facilitar la comprensión e integración de los resultados.

Resultados obtenidos de ensayos clínicos

1. Efficacy and safety of Cineole (Soledum®) in the treatment of patients with acute bronchitis: results of an open-label randomized clinical phase III study									
Cita	Tipo de diseño de investigación	Distribución geográfica	Edad	Género	Población de estudio	Tratamiento	Resultados	Evento adverso (EA)	Conclusión
Kardos et al, 2021	Ensayo clínico de fase III, abierto aleatorizado, de grupos paralelos	Rusia	18-70 años	H: 42 M: 88	132 pacientes con "bronquitis aguda" o "traqueo bronquitis aguda" se aleatorizaron 1:1 al grupo de estudio o al grupo control. Grupo de estudio: (N= 66) Grupo control: (N=66)	Grupo control: Recibieron cápsulas de 90 mg/QD de Ingavirin® (Vitaglutam o ácido pentanodioico-imidazolil etanamida) Grupo de estudio: Recibieron cápsulas de 90 mg/QD de Ingavirin más cápsulas con cubierta entérica de 200 mg de 1,8-Cineol	Al inicio del estudio, todos los pacientes sufrían ≥ 10 episodios de tos al día. Grupo control: En la visita final, se observó la ausencia de tos en 4 pacientes (6,2%) (p=0,0203). El 69,7 % de los pacientes utilizaban medicamentos antipiréticos o descongestionantes adicionales, y el puntaje promedio en la escala BSS para este grupo fue de 8,7. Grupo de estudio: Se observó la ausencia de tos en 14 pacientes (21,5 %)	Sensación de esencia de eucalipto en la nariz y náusea.	La adición de 1,8-cineol a la terapia de bronquitis o traqueo bronquitis aguda produjo una rápida mejoría de los síntomas, que fue significativa al compararla con el grupo control a partir del día 4.

						(Soledum®) /TID durante 9 días.	(p=0,0203). El 39,4% del grupo utilizó medicamentos antipiréticos o descongestionantes (p = 0,0008). El puntaje promedio en la escala BSS fue de 8,4.		
--	--	--	--	--	--	---------------------------------	---	--	--

BSS: Bronchitis Severity Scale

2. Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: A placebo-controlled double-blind trial									
Cita	Tipo de diseño de investigación	Distribución geográfica	Edad	Género	Población de estudio	Tratamiento	Resultados	Evento adverso (EA)	Conclusión
Fischer & Dethlefsen, 2013	Ensayo clínico multicéntrico doble ciego controlado con placebo	Alemania	18-70 años	H: 104 M: 138	242 pacientes con bronquitis aguda confirmada según los criterios de Wenzel (Anexo C), y un Bronchitis Sum Score	<p>Grupo control: Recibieron una cápsula que contenía 200 mg de un placebo/QD por 10 días.</p> <p>Grupo de estudio: Se les administró una cápsula con</p>	<p>Grupo control: Después de 4 días, la disminución promedio de la puntuación fue de 2,91 en la escala BSS.</p> <p>Grupo de estudio: La puntuación tuvo una disminución de 3,55. El grupo de estudio mostró una mejora significativamente mayor</p>	Acidez estomacal y ardor de boca	El estudio concluye que el 1,8-cineol es eficaz en el tratamiento de la bronquitis aguda. Además, corrobora el hecho de que el Cineol reduce activa y significativame

					<p>(BSS) igual o mayor a 7, seleccionados al azar.</p> <p>(N=121)</p>	<p>una dosis de 200 mg cineol/TID por 10 días.</p> <p>La medida de resultado primaria fue una Bronchitis Sum Score (BSS), que resume los síntomas relevantes de la bronquitis aguda.</p>	<p>en la puntuación de la escala BSS en comparación al grupo control ($p = 0,0383$). La diferencia estadísticamente significativa de las medidas de resultado individuales se destacó especialmente por la frecuencia de ataques de tos ($p = 0,0001$) después de 4 días.</p>	<p>nte la frecuencia de la tos.</p>
--	--	--	--	--	---	--	---	-------------------------------------

3. Patients with asthma benefit from concomitant therapy with cineole: a placebo-controlled, double-blind trial									
Cita	Tipo de diseño de investigación	Distribución geográfica	Edad	Género	Población de estudio	Tratamiento	Resultados	Evento adverso (EA)	Conclusión
Worth & Dethlefsen, 2012	Ensayo clínico multicéntrico doble ciego, controlado con placebo	Alemania	18-65 años	H: 99 M: 150	247 pacientes con diagnóstico de asma de dos años Grupo control (N=121) Grupo de estudio (N=126)	Los pacientes fueron seleccionados al azar. Grupo control: Recibieron 2 cápsulas de placebo. Grupo de estudio: Recibieron 2 cápsulas de 1,8 cineol, TID resultando en una dosis total de 600 mg/QD durante 6 meses.	Grupo control: En las pruebas de función respiratoria, se determinó que el aumento medio del FEV1 fue de 0,20 L en el grupo control frente a 0,31 L en el grupo de estudio (p= 0,0398), y el de FVC fue de 0,29 L en el grupo de estudio frente a 0,16 L en el grupo control (p= 0,0226). En cuanto a los síntomas, la cantidad de secreción (hipersecreción) mostró una diferencia de 5.2 ml (estudio) frente a 7,4 ml (control) (p=0,0015). La frecuencia de tos también mostró una reducción en el grupo de estudio que fue estadísticamente significativo (p = 0,0007).	Náuseas, dolor de estómago, acidez estomacal.	El estudio concluye que la terapia concomitante con cineol produjo una mejora significativa tanto en la prueba de función pulmonar, determinado por el valor de FEV1, como en los síntomas del asma (hipersecreción, tos) y en la calidad de vida mediante el cuestionario que comparó los cambios potenciales en la condición

						<p>El promedio de mejora de la calidad de vida según el cuestionario de Calidad de Vida en Asma (AQLQ) fue de 2,6 (control) frente a 5,2 (estudio) ($p = 0,475$).</p> <p>Grupo de estudio: El grupo de estudio mostró una mejora significativamente mayor en los múltiples criterios de prueba (función pulmonar, síntomas de asma y calidad de vida) que el grupo control ($p = 0,0027$).</p>		<p>entre ambos grupos antes y después de 6 meses de tratamiento. El tratamiento con cineol es recomendable tanto por el bajo nivel de efectos secundarios como por los costos de tratamiento relativamente bajos.</p>
--	--	--	--	--	--	---	--	---

AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*

FEV1: *Volumen espiratorio forzado en el primer segundo*

Análisis generales de los ensayos clínicos

Tabla 3. Recopilación resultados de ensayos clínicos. Fuente: Las autoras.

Datos obtenidos de los participantes	
Edad promedio	̄= 51 años
Género	̄ Mujeres= 60,55% ̄ Hombres= 39,45%
Distribución geográfica	Alemania= 75% Rusia=25%
Principal afección respiratoria	Bronquitis aguda= 75% casos Asma= 25% casos
Reacciones adversas reportadas	Acidez estomacal, ardor de boca, náusea, sensación de esencia de eucalipto en la nariz

Resultados obtenidos de estudios in vivo realizados en animales

1. Effects of Different Doses of Eucalyptus Oil from Eucalyptus globulus Labill on Respiratory Tract Immunity and Immune Function in Healthy Rats					
Cita	Tipo de diseño de investigación	Muestra de estudio	Tratamiento	Resultados	Conclusión
Shao et al., 2020	Estudio in vitro, controlado, aleatorizado	<p>30 ratas macho Sprague Dawley de 200-250g de peso, distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos experimentales: Se colocaron 8 ratas en los grupos de dosis baja, media y alta de cineol (30, 100 y 300 mg/kg respectivamente) y 6 ratas en el grupo control.</p> <p>Grupo de estudio: (N=24)</p> <p>Grupo control (N=6)</p>	<p>Grupo control:</p> <p>El grupo control recibió aceite de canola, por vía intragástrica cada día durante 3 semanas.</p> <p>Grupo de estudio:</p> <p>Cada grupo de estudio recibió una dosis diferente de aceite esencial de canola, conteniendo 83% de cineol (extraído a partir del AE de eucalipto): dosis baja (30 mg/kg), dosis media (100 mg/kg) y dosis alta (300 mg/kg).</p> <p>Se utilizó citometría de flujo para detectar la función fagocítica de las células CD4, CD8 y macrófagos alveolares en el líquido de lavado</p>	<p>Los grupos que recibieron 30 y 100 mg/kg de cineol tuvieron un efecto de sobrerregulación de CD8 ($p < 0,05$). El grupo que recibió 300 mg/kg de cineol tuvo un efecto inhibitorio sobre la molécula de CD8 y fagocitosis de macrófagos ($p < 0,05$).</p> <p>Las altas dosis de cineol redujeron significativamente la proporción de células B y NK en sangre ($p < 0,05$). La IgA disminuyó en los grupos de 100 m/kg (605.1 ± 76.5) y 300 mg/kg (573.4 ± 31.1) frente al grupo control (729.4 ± 41.3) ($p < 0,05$). El cineol en dosis baja y media puede mejorar la función inmunológica de las vías</p>	<p>El presente estudio reporta que altas dosis de cineol pueden alterar la función inmunológica del organismo; mientras que las dosis bajas pueden producir un mejoramiento de la inmunidad. Por lo tanto, asegurar una dosificación adecuada y uso racional del 1,8-cineol ayudará a mejorar la función inmunitaria.</p>

			broncopulmonar.	respiratorias y la inmunidad del cuerpo, mientras que una dosis alta podría tener efectos dañinos, al modificar la función fagocítica de las células CD8 y reducir la proporción de células B sanguíneas, células NK e IgA.	
--	--	--	-----------------	---	--

2. Inhaled 1,8-Cineole Reduces Inflammatory Parameters in Airways of Ovalbumin (OVA)-Challenged Guinea Pigs					
Cita	Tipo de diseño de investigación	Muestra de estudio	Tratamiento	Resultados	Conclusión
Bastos et al., 2011	Estudio in vitro, controlado, aleatorizado	Cobayos machos con un peso de 400-500g	<p>Todos los animales fueron sensibilizados con 10mg/kg de ovoalbúmina (OVA), administrado en 3 inyecciones por vía intraperitoneal cada 2 días durante al menos 21 días.</p> <p>Grupo control: Cobayos inhalaron solución salina.</p> <p>Grupo de estudio: Los cobayos recibieron 1,8-cineol nebulizado de una solución de 1mg/ml por 15 minutos. A los 3 min, tanto el grupo control como el</p>	<p>Grupo Control: En el grupo II, el antígeno aumentó el número de células inflamatorias en BALF, alcanzando valores significativamente superiores a los del grupo I ($p < 0,05$). En el grupo IV, el número de células inflamatorias siempre fue menor en BALF en comparación al BALF obtenido de animales que no recibieron 1,8-cineol. Los niveles de TNF-α e IL-1 en BALF del grupo II aumentó significativamente ($p < 0,05$) en comparación con aquellos niveles en el grupo I. Por el contrario, los niveles de IL-10 se redujeron significativamente en</p>	La presente investigación concluye que el 1,8-cineol inhalado previene la hiperreactividad e inhibe la inflamación en las vías respiratorias de cobayos tratados con ovoalbúmina.

			<p>grupo de estudio fueron tratados con OVA (1 mg/ml, seguido de 5 mg/ml) o con solución salina nuevamente, obteniendo así 4 grupos de estudio:</p> <p>Grupo I. Tratados con solución salina.</p> <p>Grupo II. Tratados con OVA.</p> <p>Grupo III. Tratados con 1,8-cineol + Sol. salina</p> <p>Grupo IV. Tratados con 1,8 cineol + OVA</p> <p>La reactividad del músculo liso de las vías respiratorias se evaluó mediante la exposición de anillos traqueales a concentraciones acumulativamente crecientes de carbacol. Estas fueron obtenidas 24 horas después de que se sometieron a estimulación por inhalación con el antígeno sensibilizador o solución salina, con o sin pretratamiento con 1,8-cineol.</p>	<p>BALF del grupo II. Los anillos traqueales de cobayos del grupo II se contrajeron más eficazmente ($p < 0,05$) en respuesta a carbacol en comparación al tejido de cobayos pertenecientes al grupo I ($p < 0,05$).</p> <p>Grupo de estudio:</p> <p>Los niveles de las citoquinas proinflamatorias TNF-α e IL-1β fueron más bajos en BALF de cobayos tratados con 1,8-cineol que en animales no tratados ($p < 0.05$).</p> <p>El 1,8-cineol también impidió la reducción de la eliminación mucociliar inducida por la presentación del antígeno ($p < 0.05$). Las contracciones de los anillos traqueales (inducidas por carbacol) del grupo IV mostraron una amplitud similar a las contracciones obtenidas con preparaciones traqueales del grupo III, lo que indica que se evitó el fenotipo de hiperreactividad de las vías respiratorias en animales pretratados con 1,8-cineol.</p>	
--	--	--	--	--	--

BALF: líquido de lavado broncoalveolar

OVA: Ovoalbúmina

3. Eucalyptol suppresses matrix metalloproteinase-9 expression through an extracellular signal-regulated kinase-dependent nuclear factor-kappa B pathway to exert anti-inflammatory effects in an acute lung inflammation model					
Cita	Tipo de diseño de investigación	Muestra de estudio	Tratamiento	Resultados	Conclusión
Kim, Lee & Seol, 2015	Estudio in vitro	Ratones BALB/C machos de 5 semanas, de 19-21 g de peso, libres de patógenos, aclimatados a condiciones estándar de laboratorio durante 3 a 5 días. Grupo control (N=9) Grupo de estudio (N=6)	Grupo control: Recibieron • 1 mg/kg de dexametasona • 1% Tween 80-solución salina (vehículo). Grupo de estudio: 100, 200 o 400 mg/kg de 1,8- cineol por vía intraperitoneal 1 hora antes de estimulación intratraqueal con lipopolisacárido (LPS; 1,5 mg/kg- <i>Escherichia coli</i> 0.55:B5), siendo sacrificados después de 4 h. Los efectos antiinflamatorios del 1,8-cineol se evaluaron determinando recuentos de células, midiendo la producción de citoquinas y de óxido nítrico y realizando Western Blot y análisis histológicos.	Grupo control: Dexametasona redujo el número de macrófagos a 1.51×10^5 células/ml ($p=0.005$), neutrófilos a 1.49×10^5 células/ml ($p<0.001$), linfocitos a 0.85×10^5 células/ml ($p=0.001$) y células totales a 3.85×10^5 células/ml, ($p < 0.001$) en líquido broncoalveolar. Grupo de estudio: Pretratamiento con 1,8-cineol redujo el número de macrófagos a 1.40×10^5 células/ml ($p=0.002$), neutrófilos a 1.24×10^5 células/ml ($p<0.001$) y linfocitos a 0.69×10^5 células/ml ($p<0.001$), respectivamente. También redujo la expresión de MMP-9, la producción de citoquinas (TNF- α e interleuquina-6) y óxido nítrico, y NF- κ B.	Los resultados indican que el 1,8 cineol actúa a través de un mecanismo que implica una disminución de la expresión de MMP-9 y una vía de NF- κ B dependiente de quinasa regulada por señales extracelulares para ejercer acciones antiinflamatorias en la inflamación pulmonar aguda.

MMP-9: metaloproteinasa de matriz-9

NF- κ B: factor nuclear kappa B

4. Combinations of 1,8-cineole and oseltamivir for the treatment of influenza virus A (H3N2) infection in mice					
Cita	Tipo de diseño de investigación	Muestra de estudio	Tratamiento	Resultados	Conclusión
Lai et al., 2017	Ensayo casos y controles	<p>Ratones hembra BALB/c libres de patógenos, fueron inoculados con 0,05 ml de 10 MLD50 de virus de la influenza A/Victoria/3/75 (H3N2) por vía intranasal (10 ratones en cada grupo).</p> <p>Recibieron los diferentes tratamientos 2 horas después de la infección durante 5 días.</p>	<p>-1,8- cineol (pureza 99% por HPLC) se disolvió en Tween 80 y en solución salina hasta una concentración final de Tween 80 al 0,5%.</p> <p>-Oseltamivir se disolvió en solución salina a la misma concentración.</p> <p>Grupo control: Se les administró solución salina con Tween 80 al 0,5%.</p> <p>Grupo 1,8-cineol: Recibieron combinaciones de 30,60 y 120 mg/kg/día de 1,8-cineol.</p> <p>Grupo oseltamivir: Recibieron combinaciones de 0,1, 0,2 y 0,4 mg/kg/día de oseltamivir.</p> <p>Grupo de estudio: Se administró una dosis de 0,4 mg/kg/día de oseltamivir</p>	<p>Grupo control: Todos los ratones estaban muertos el día 6 después de la infección.</p> <p>Grupo 1,8-cineol: Proporcionó una protección contra la infección del 20%, 30% y 50%, respectivamente de las dosis administradas.</p> <p>Grupo oseltamivir: Oseltamivir proporcionó una protección de un 30 %, 40 % y 60 % a 0,1, 0,2 y 0,4 mg/kg/d, respectivamente de las dosis administradas.</p> <p>Grupo de estudio: Mostró una tasa de supervivencia del 70% y la supervivencia fue del 131,18% según las curvas de supervivencia de Kaplan Meier (Anexo D). Además, el TMS fue mayor que la</p>	<p>Las combinaciones de 1,8-cineol y oseltamivir tienen un efecto sinérgico (volumen neto de sinergia: 141,25), contra la infección por el virus de la influenza A (H3N2), ya que demostraron un mayor número de sobrevivientes y TMS más largos que empleando monoterapia sola. La monoterapia con 1,8-cineol (120 mg/kg/d) u oseltamivir (0,4 mg/kg/d) condujo a una mayor tasa de supervivencia en comparación con la del grupo placebo (p<0,05). Cineol y oseltamivir solos aliviaron los signos clínicos de la infección por influenza en ratones y redujeron la pérdida de peso inducida por el virus (p < 0,05). Tanto el oseltamivir como el cineol, solos y combinados, redujeron el índice pulmonar en gran medida, en comparación con el grupo de control con placebo (p < 0,05). Además, redujeron en gran medida las respuestas de IL-1β, TNF-α, IL-10 e IFN-γ (p<0,001). El tratamiento combinado con oseltamivir (0,4 mg/kg/día) y 1,8-cineol (120 mg/kg/día)</p>

			combinada con 120 mg/kg de 1,8-cineol.	monoterapia sola y la diferencia fue estadísticamente significativa (p < 0,05).	disminuyó significativamente el índice pulmonar (p< 0,05). Para la combinación de 0,4 mg de oseltamivir con 120 mg de 1,8- cineol, el título viral en los pulmones se redujo significativamente.
--	--	--	--	---	--

MLD50: Dosis media letal en ratones

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

TMS: Tiempo medio de supervivencia

5. 1, 8-Cineole Protect Against Influenza-Virus-Induced Pneumonia in Mice					
Cita	Tipo de diseño de investigación	Muestra de estudio	Tratamiento	Resultados	Conclusión
Li et al., 2016	Estudio in vitro controlado, aleatorizado	Ratones BALB/c hembra de 8 semanas de edad libres de patógenos específicos (SPF), exceptuando el grupo NC, se infectaron por vía intranasal con 50 µL de 15MLD50 del virus de la influenza (A/Font Monmouth/47 (H1N1, FM1)), en solución salina estéril tamponada con fosfato (PBS), pH 7,2 bajo anestesia	1. 1,8-Cineol (Pureza ≥99 % por HPLC) y diluido con solución salina estéril (suspendido en 0,5% Tween 80) a las concentraciones deseadas. 2. Oseltamivir se compró como cápsulas de Tamiflu y diluido con solución salina estéril. Los ratones se trataron por	NC: Ningún ratón de este grupo mostró signos clínicos o murió, su masa corporal aumentó durante el transcurso del experimento. (IFV-C): El día 3 mostraron síntomas clínicos. El día 6 mostraron inactividad, pelaje despeinado, falta de apetito, respiración rápida y superficial y pérdida de peso. El tiempo promedio de supervivencia fue de	El estudio respalda nuevas pruebas de que el 1,8-cineol bloquea la producción de citoquinas e inhibe la neumonía viral en ratones infectados con el virus de la influenza A. En el grupo de estudio,

		<p>ligera.</p> <p>Se dividieron aleatoriamente en 6 grupos de 10:</p> <p>Grupo de control negativo (NC);</p> <p>Grupo de control de Virus de Influenza (IFV) (IFV-C + solución salina estéril, suspendida en Tween 80 al 0,5 %);</p> <p>Grupo 1,8-cineol: Virus H1N1 + 1,8-cineol 30, 60 y 120 mg/kg</p> <p>Control positivo (CP): Oseltamivir (10 mg/kg)</p> <p>(N=10)</p>	<p>sonda oral con 1,8-cineol (30, 60 y 120 mg/kg) o cápsulas de oseltamivir como Tamiflu® (10 mg/kg) durante 2 días antes de la exposición viral y recibieron tratamiento concomitante durante 5 días después de la infección, y se controlaron diariamente durante 15 días después de la infección. En el día 6, después de la infección se sacrificaron 10 ratones por grupo para recolectar muestras para medir el peso corporal y el peso húmedo de los pulmones y detectar la carga viral, citoquinas, cambios patológicos, expresión de ICAM-1, VCAM-1 y NF-kB en los pulmones.</p>	<p>5 días, con pérdida de peso significativa entre los días 3-9.</p> <p>Grupo CP: Puede aliviar síntomas clínicos. Se observó un aumento del tiempo de supervivencia (aprox. 10 días) ($p < 0,05$) y peso corporal.</p> <p>Grupo 1,8-cineol: Puede aliviar síntomas clínicos. El 1,8-cineol (60–120 mg/kg) provocó un aumento del tiempo de supervivencia (entre 10-15 días) ($p < 0,05$) y peso corporal.</p> <p>Disminuyó de manera eficiente el nivel de IL-4, IL-5, IL-10 y MCP-1 en los fluidos de lavado nasal y el nivel de IL-1β, IL-6, TNF-α e IFN-γ en tejidos pulmonares ($p < 0,01$). Los resultados también mostraron una reducción en la expresión de NF-kB p65, ICAM-1 y VCAM-1 ($p < 0,01$).</p>	<p>se observó un aumento en el tiempo de supervivencia, la inhibición de pérdida de peso y de la tasa de mortalidad.</p>
--	--	---	---	---	--

ICAM-1: moléculas de adhesión endoteliales solubles 1

VCAM-1: molécula de adhesión de células vasculares 1

MCP-1: proteína 1 quimioatrayente de monocitos

MLD50: Dosis media letal en ratones

NF-kB: Factor nuclear Kappa B

PBS: Buffer de fosfato

6. Intranasal co-administration of 1,8-cineole with influenza vaccine provide cross-protection against influenza virus infection					
Cita	Tipo de diseño de investigación	Muestra de estudio	Tratamiento	Resultados	Conclusión
Li et al.,2017	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, de grupos paralelos.	<p>Ratones BALB/c hembra de 8 semanas, con peso \leq 11 g, libres de patógenos, divididos en 6 grupos:</p> <p>Control normal (CN): No infectados y no inmunizados</p> <p>Grupo Control de Virus de Influenza (IFV-C): infectados y no inmunizados</p> <p>Grupo control vacuna (CV): infectados e inmunizados</p> <p>1,8 cineol 12,5 mg/kg: infectados y no inmunizados</p> <p>Grupos de estudio:</p> <p>1. Vacuna + cineol 6,25 mg/kg, infectados e inmunizados</p> <p>2. Vacuna + cineol 12,5 mg/kg, infectados e</p>	<p>Los ratones se inmunizaron por vía intranasal tres veces, en los días 0, 7 y 14 con una vacuna que contenía 0,2 μg de hemaglutinina (HA) únicamente o en conjunto con 1,8-cineol en dos dosis (6,25 o 12,5 mg/kg).</p> <p>Siete días después de la tercera dosis de inmunización, los ratones se infectaron con 50 μl de 15 LD50 (Dosis letal, 50%) del virus de la gripe H1N1.</p> <p>En el día 6 post infección, se sacrificaron 10 ratones por grupo para recolectar muestras, para tomar el peso corporal y pulmón, y detectar la carga viral, cambios patológicos en los pulmones y anticuerpos, etc.</p> <p>Las muestras recolectadas incluyeron suero sanguíneo y fluido de lavado nasal.</p>	<p>Grupos control:</p> <p>El conteo de linfocitos intraepiteliales del tracto respiratorio fue menor en los grupos control ($p < 0,01$), al igual que los niveles de anticuerpos (0,93 en IgA, 1,13 en IgG ($p < 0,05$) y 0,56 en IgG2a ($p < 0,01$)) en ratones que recibieron la vacuna sin 1,8 -cineol.</p> <p>Grupos de estudio:</p> <p>Los ratones inoculados con la vacuna contra la influenza y 12,5 mg/kg de 1,8-cineol aumentaron la producción de anticuerpos séricos de inmunoglobulina IgG: 1,27 ($p < 0,05$) e IgG2a: 1,11 ($p < 0,01$) específicos contra la influenza, y de IgA:1,66 ($p < 0,05$) secretoras de la mucosa en la cavidad nasal, mejoraron la expresión de linfocitos intraepiteliales en el tracto respiratorio superior y promovió la maduración de las células dendríticas y la expresión del grupo de moléculas coestimuladoras de diferenciación CD40, CD80 y CD86 ($p < 0,05$) en sangre periférica.</p>	<p>Los resultados de este estudio sugieren que el 1,8-cineol (12,5 mg/kg) refuerza la protección otorgada por la vacuna contra el virus de la influenza, administrado con el antígeno viral de la influenza inactivado.</p>

		<p>inmunizados</p> <p>1,8-Cineol (con pureza de $\geq 98\%$), fue diluido con solución salina estéril y suspendida en Tween 80 al 0,5 %.</p> <p>(N=30)</p>		<p>Cabe destacar que los ratones que recibieron la vacuna contra la influenza suplementada con 1,8-cineol mostraron un tiempo de supervivencia mayor, una inflamación más leve, una menor pérdida de peso y tasa de mortalidad y títulos virales más bajos en comparación con los ratones inmunizados con una vacuna sin 1,8-cineol.</p>	
--	--	---	--	--	--

Resultados obtenidos de ensayos in vitro

1. Anti-inflammatory effects of 1, 8-cineole (eucalyptol) improve glucocorticoid effects in vitro: A novel approach of steroid-sparing add-on therapy for COPD and asthma?					
Cita	Tipo de diseño de investigación	Muestra de estudio	Procedimiento	Resultados	Conclusión
Juergens et al., 2017	Estudio in vitro	Monocitos humanos de sangre periférica de doce voluntarios adultos, sanos, (no fumadores), sin antecedentes personales ni familiares de reacciones atópicas, dieron su consentimiento informado por escrito para donar sangre venosa (50 ml).	<p>Grupo control:</p> <p>Estimulación con LPS (10µg/ml, 20 h) únicamente.</p> <p>Grupos de estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimulación con LPS (10 µg/ml, 20 h) + 1,8 Cineol (C) • Budesonida (BUD) • BUD +Formoterol (F) • C + (BUD + F) <p>Se aislaron y cultivaron los monocitos (105 células/ml) a 37 °C durante 20 h en el medio RPMI 1640, suplementado con FCS al 10 % en placas de 48 pocillos en una atmósfera de aire humidificado que contiene 5% de CO2. Luego fueron estimulados con LPS (10 µg/ml, 20 h) solo o en presencia de C, BUD, BUD + F y C + (BUD + F).</p>	<p>Grupos de estudio:</p> <p>-LPS+C: Producción de TNF-α fue significativamente inhibida por el 1,8-cineol en concentraciones de 2x10⁻⁶M y 4x10⁻⁶M (p < 0,046).</p> <p>-BUD (10⁹M) + F: la liberación de TNF-α se inhibió en aproximadamente un 60%, una reducción similar a la causada por BUD (10⁹M) solo (p ≤ 0,0742).</p> <p>-C + (BUD + F): Hubo un aumento significativo de la inhibición (dependiente de dosis) cuando BUD, en combinación con F, se añadió a concentraciones submáximas de C (2x10⁻⁶) (p < 0,046). Efectos inhibidores combinados de BUD+F (10⁻⁹) fueron significativamente más fuertes en presencia de C (4x10⁻⁶M) (p ≤ 0,036).</p> <p>El formoterol, por sí solo, no afectó</p>	<p>El estudio encontró pruebas claras, mediante el uso de un modelo in vitro de monocitos humanos estimulados con LPS, que el 1,8-cineol en concentraciones que son exhaladas (2x10⁻⁶M, 0,3 mg), aumentó la actividad antiinflamatoria de la budesonida.</p> <p>Concentraciones más altas (4x10⁻⁶M, 0,6 mg) de 1,8-cineol aumentó la actividad inhibitoria de combinaciones conocidas de budesonida y formoterol, en la producción de mediadores inflamatorios (TNF-α, IL 1b) significativamente.</p>

			<p>Las sustancias de prueba se disolvieron en etanol resultando en una concentración de <0,1% de etanol en el medio de cultivo celular. Los mediadores inflamatorios (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α) se determinaron en sobrenadantes por ELISA.</p>	<p>significativamente a la IL-1β inducida por LPS ($p \leq 0,0017$).</p>	
--	--	--	---	--	--

LPS: Lipopolisacárido bacteriano

M: Molar

RPMI: Roswell Park Memorial Institute

2. Composición química y actividad antibacteriana del aceite esencial de las especies <i>Eucalyptus globulus</i> y <i>E. camaldulensis</i> de tres zonas de Pamplona (Colombia)					
Cita	Tipo de diseño de investigación	Muestra de estudio	Procedimiento	Resultados	Conclusión
Yáñez Rueda & Cuadro Mogollón, 2012	Estudio in vitro	<p>Las bacterias empleadas fueron: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 Gram (+) <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 Gram (-), <i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 17036 Gram (-), <i>Bacillus subtilis</i></p> <p>ATCC 6633 Gram (+) y <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 Gram (+), en estado liofilizado, reactivados en caldo BHI e incubados por 18 h a 35 +/- 2°C. Se analizaron cinco concentraciones (20%, 40%, 60%, 80% y 100%) de AE de <i>E. globulus</i> y <i>E. camaldulensis</i>. La extracción de los AE se llevó a cabo mediante las técnicas de arrastre de vapor e hidrodestilación asistida por radiación de microondas (HDMO) con la finalidad de determinar cuál de estos métodos presenta mejor</p>	<p>Se seleccionaron y procesaron hojas secas y hojas frescas de las especies de <i>Eucalyptus</i> seleccionadas en tres zonas del municipio de Pamplona. Se empleó la técnica GCAR para identificar los componentes mayoritarios y las técnicas de difusión en disco y microdilución en caldo para evaluar el efecto antibacteriano. Se determinaron la susceptibilidad antimicrobiana mediante el método de difusión en placa y la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) por microdilución en caldo. Se emplearon concentraciones de aceite esencial de 5, 10, 15, 20 y 100 ul.</p>	<p>El componente mayoritario para <i>E. globulus</i> fue 1,8-Cineol (82,27%). El mejor rendimiento (4%) se obtuvo con el método de arrastre de vapor a partir de hojas secas de <i>E. globulus</i>. Se observó que con <i>E. globulus</i>, usando el 80% de aceite, hubo un mayor grado de inhibición frente a <i>Salmonella spp</i> (halo de 12 mm), seguido de <i>Bacillus subtilis</i> (9.1 mm), <i>Enterococcus faecalis</i> (7.9 mm), <i>Escherichia coli</i> (7.85 mm) y <i>Staphylococcus aureus</i> (4 mm). La CMI determinada para el AE de <i>E. globulus</i> fue, de mayor a menor actividad: <i>S. aureus</i> 12.4 µg/mL, <i>B. subtilis</i> 16.5 µg/mL, <i>E. faecalis</i> 23.4 µg/mL, <i>E. coli</i> 34.2µg/mL y <i>Salmonella spp</i> 51,36µg/mL demostrando un mayor actividad en comparación con <i>E. camaldulensis</i> (p < 0,05). También se encontró que el AE extraído por el método de arrastre con vapor de agua y a partir de hoja seca de <i>E. globulus</i>, fue el que presentó el mayor rendimiento (4%), en comparación con lo obtenido con <i>E. camaldulensis</i>,</p>	<p>El estudio concluye que de las cinco concentraciones de AE analizadas, con respecto a la actividad antibacteriana, mediante la técnica de difusión en disco, el AE de <i>E. globulus</i> (concentración del 40%) demostró una mayor eficiencia frente a las cinco cepas de estudio.</p>

		rendimiento.		que presentó un rendimiento de aproximadamente 3%.	
--	--	--------------	--	--	--

AE: Aceite esencial

ATCC: American Type Culture Collection

BHI: Brain Heart infusion agar

HDMO: Hidrodestilación asistida por radiación de microondas

GCAR: Cromatografía de Gases de Alta Resolución

CMI: Concentración mínima inhibitoria

3. Suppression of inflammatory and infection responses in lung macrophages by eucalyptus oil and its constituent 1,8-cineole: Role of pattern recognition receptors TREM-1 and NLRP3, the MAP kinase regulator MKP-1, and NFκB					
Cita	Tipo de diseño de investigación	Muestra de estudio	Procedimiento	Resultados	Conclusión
Yadav & Chandra, 2017	Estudio in vitro	Línea celular MH-S de macrófagos alveolares del pulmón murino.	<p>Grupo control: Tratamiento con metanol al 0,1% (vehículo).</p> <p>Grupos de estudio:</p> <p>1. 1,8 cineol (0,02% vol/vol) preparado en metanol al 10%.</p>	<p>Grupo control: El tratamiento con metanol no provocó ninguna respuesta en comparación con el grupo de estudio.</p> <p>Grupos de estudio: El tratamiento con LPS indujo una respuesta proinflamatoria significativa en términos de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-1α, IL-1β e IL-6) y NO. El pretratamiento con 1,8-cineol redujo significativamente los</p>	En conjunto, se observó una disminución significativa de potentes mediadores proinflamatorios en macrófagos pulmonares, lo

			<ol style="list-style-type: none"> 2. AE de eucalipto (0,02% vol/vol) 3. LPS (2µg/ml) 4. 1,8 cineol (0,02% vol/vol) + LPS (2µg/ml) 5. AE de eucalipto (0,02% vol/vol) + LPS (2µg/ml) <p>Los grupos 4 y 5 recibieron un pretratamiento con 1,8 cineol (0,02%) o AE 3 horas antes de la inducción de la respuesta inflamatoria con 2 µg/ml de LPS. Se midió el óxido nítrico (NO) y las citoquinas periódicamente (a las 6, 12 y 24 horas) en los sobrenadantes de todos los grupos. Los lisados celulares se analizaron mediante la técnica Western Blot.</p>	<p>niveles de IL-1α ($p \leq 0,05$) a las 6 y 24 horas y de IL-1β a las 12 horas ($p \leq 0,01$). También provocó una disminución de la IL-6. Sin embargo, no tuvo efecto en los niveles de TNF-α y NO. Tampoco se observó una mejora significativa de la actividad fagocítica en comparación con el grupo no tratado, sin embargo, hubo un aumento significativo en la acción bactericida ($p \leq 0,05$). El pretratamiento con AE redujo significativamente a las 12 y 24 horas los niveles de NO ($p \leq 0,01$) y de TNF-α ($p \leq 0,05$), pero no mostró ningún efecto sobre los niveles de IL-6. El AE provocó, además, una mejora significativa en la actividad de fagocitosis y un aumento considerable en la acción bactericida ($p \leq 0,01$). Entre los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) involucrados en la señalización de LPS, el TREM-1 fue significativamente inhibido por el pretratamiento con 1,8-cineol o con AE. También inhibió ($p \leq 0,01$) el receptor de PRR intracelular NLRP3 del inflamasoma, que es consistente con la disminución de la secreción de IL-1β. Hubo una atenuación significativa de la fosforilación del factor de transcripción NF-κB y p38.</p>	<p>que explica la naturaleza y la base científica del potencial antiinflamatorio del aceite esencial de eucalipto y de su principal constituyente, el 1,8 cineol.</p>
--	--	--	--	--	---

AM: Macrófagos alveolares

LPS: Lipopolisacárido

TREM-1: Receptor de superficie de la vía TREM

NF-κB: Factor nuclear Kappa B

NLRP3: Inflamosoma

PPR: Receptor de reconocimiento de patrones

4. Antimicrobial Effect of Essential Oil Isolated from <i>Eucalyptus globulus</i> Labill from Montenegro					
Cita	Tipo de diseño de investigación	Muestra de estudio	Procedimiento	Resultados	Conclusión
(Damjano vić Vratnica et al., 2011)	Estudio in vitro	Cepas de referencia <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC, <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 y <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 además, el <i>Staphylococcus aureus</i> clínicamente aislado, <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Providencia stuartii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Salmonella infantis</i> y <i>Candida albicans</i> . Los microorganismos fueron	<p>El análisis de la composición química de <i>E. globulus</i> se llevó a cabo utilizando un cromatógrafo de gases espectrómetro de masas Shimadzu QP 5050 con una columna de sílice fundida MDN-5S.</p> <p>Se determinó la sensibilidad microbiana mediante el método de difusión en placa y la CMI y CMB por microdilución en caldo. Se emplearon concentraciones de aceite esencial de: 20, 40, 60, 80 y 100%. Los antibióticos empleados fueron:</p> <p>AMP; CTR; ER; AMYK; TE; NY.</p>	<p>El análisis por CG reveló la presencia de 12 compuestos, de los cuales el principal constituyente fue 1,8-cineol (85,8%).</p> <p>En cuanto a las cepas clínicamente aisladas, los valores más altos de zonas de inhibición se observaron en los patógenos: <i>S. pyogenes</i>, <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i>, en un rango de 25 mm a 51 mm, de 22 mm a 48 mm y de 23 mm a 47 mm, respectivamente.</p> <p>Las CMI más altas observadas fueron para <i>S. aureus</i>, <i>E. coli</i> y <i>S. pyogenes</i> (0,09 µg/mL).</p> <p>El AE también mostró actividad frente al hongo <i>C. albicans</i>, con una zona de inhibición de 15 mm a 41 mm.</p> <p>El CMB más bajo fue de 0,09 mg/ml para <i>E. coli</i> y <i>S. pyogenes</i> mientras</p>	<p>Este estudio ha demostrado que el aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus</i> posee una actividad significativa contra diferentes microorganismos, principalmente los patógenos humanos como <i>S. aureus</i>, <i>E. coli</i> y <i>S. pyogenes</i>, y el hongo oportunista <i>C. albicans</i>.</p>

		aislados de pacientes policlínicos u hospitalizados del Centro Médico de Salud.		que <i>K. pneumoniae</i> tuvo el CMB más alto de 6,25 mg/ml.	
--	--	---	--	--	--

Resultados obtenidos de ensayos ex vivo

1. 1,8-Cineole Reduces Mucus-Production in a Novel Human Ex Vivo Model of Late Rhinosinusitis					
Cita	Tipo de diseño de investigación	Muestra de estudio	Procedimiento	Resultados	Conclusión
Sudhoff et al., 2015	Estudio in vitro	Se obtuvieron muestras de cornetes nasales humanos (cornetes medio e inferior) de pacientes durante cirugía mínimamente invasiva después del consentimiento informado por escrito.	<p>Grupo Control:</p> <p>Muestras de cornetes nasales sin tratamiento.</p> <p>Grupos de estudio:</p> <p>Muestras de cornetes nasales tratados con LPS (100 ng/ml) + 1,8-cineol (10-5 M) o LPS únicamente durante 60 minutos, seguido de las tinciones respectivas y PCR en tiempo real. Esto con la finalidad de determinar los efectos potenciales del 1,8-cineol en la sobreproducción de mucina en la rinosinusitis inducida experimentalmente.</p> <p>Se utilizó 1,8-Cineol de cápsulas Soledum®. El extracto nativo (600 mg/ml 1,8-cineol) se almacenó a 4 °C, mientras que la solución madre se preparó resolviendo el extracto nativo en etanol (100 mg/ml) seguido de una dilución final con DMEM High Glucose (1 mg/ml).</p>	<p>Grupos de estudio:</p> <p>Se observó un número significativamente mayor de células llenas de mucina después del tratamiento con LPS, el cual disminuyó al recibir el tratamiento con 1,8 cineol (p < 0,01). El tratamiento conjunto con LPS y 1,8-cineol redujo significativamente el nivel de expresión del gen de mucina MUC2 (p< 0,01) Sin embargo, el nivel de expresión de los genes de mucina MUC5AC y MUC5B no mostraron una reducción significativa, mientras que el nivel de expresión de MUC19 (p< 0,5) se redujo notablemente en las muestras tratadas con LPS y 1,8-cineol en comparación con aquellas que fueron tratadas con LPS, únicamente.</p>	Los hallazgos demuestran que el tratamiento con 1,8 cineol resulta en una reducción de la producción de moco en cortes nasales humanos y un descenso en los niveles de expresión de genes de mucina, asociados a la actividad atenuada de Nf-kB.

LPS: Lipopolisacárido

MUC: Glicoproteína mucina

M: Molar

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

2. 1,8-Cineole potentiates IRF3-mediated antiviral response in human stem cells and in an ex vivo model of rhinosinusitis					
Cita	Tipo de diseño de investigación	Muestra de estudio	Procedimiento	Resultados	Conclusión
Müller et al., 2016	Estudio in vitro	<p>Líneas celulares humanas U373 y U251</p> <p>Muestras de cornetes nasales humanos inferiores obtenidos de pacientes durante cirugía mínimamente invasiva después del consentimiento informado por</p>	<p>En un modelo de rinosinusitis, los cultivos de cortes nasales fueron tratados con:</p> <p>Grupo control: Transfección de líneas celulares.</p> <p>Grupo de estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento con LPS (100 ng/ml, cepas de Salmonella entérica). 2. Tratamiento con poly(I:C) (100 µg/ml) 3. Tratamiento concomitante 	<p>Grupos de estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Poly (I: C): Se observó una translocación nuclear aumentada del IRF3 y NFκB-p65 en células U251 después del tratamiento con poly (I: C) en comparación con el control (p < 0,001). 2. Poly (I: C) + 1,8 cineol: Condujo a un aumento significativo de la actividad de IRF3, acompañada de una reducción de la translocación nuclear de NF-κB-p65 y una disminución de la actividad de NF-κB (p < 0,001). 3. LPS: condujo a un aumento de la 	<p>Este estudio demuestra que el 1,8 cineol activa la respuesta antiviral mediada por IRF3 en un modelo ex vivo humano de rinosinusitis, además de su efecto inhibitorio sobre señalización proinflamatoria de NF-κB.</p>

		<p>escrito según las normas locales e internacionales.</p>	<p>con LPS y 1,8-cineole (10^{-4} M) por 24 h seguido de inmunohistoquímica.</p> <p>4. Tratamiento con poly (I: C) y 1,8- cineol (10^{-4} M) por 2 y 4 h, seguido por inmunohistoquímica.</p> <p>Se utilizó 1,8-Cineol de cápsulas Soledum®. El extracto nativo (600 mg/ml 1,8-cineol) se almacenó a 4 °C, mientras que la solución madre se preparó resolviendo el extracto nativo en etanol (100 mg/ml) seguido de una dilución final con DMEM High Glucose (1 mg/ml)</p>	<p>actividad de IRF3, que aumentó aún más después del tratamiento con 1,8-cineol ($p < 0,001$).</p> <p>4. LPS + 1,8 cineol: La translocación nuclear de IRF3 aumentó significativamente con el tratamiento conjunto de LPS y 1,8-cineol en comparación con las células tratadas con LPS solamente. También se observó una reducción significativa de NFκB-p65 nuclear después del tratamiento con 1,8-cineol y LPS en comparación con la estimulación con LPS sola ($p < 0,001$).</p>	
--	--	--	---	--	--

Poly (I: C): El ácido poliinosínico: policitidílico (inmunoestimulante)

Resultados obtenidos de ensayos in silico

1. Eucalyptol (1,8-cineole) from eucalyptus essential oil a potential inhibitor of COVID 19 corona virus infection by Molecular docking studies				
Cita	Tipo de diseño de investigación	Procedimiento	Resultados	Conclusión
Sharma & Kaur, 2020	Estudio in Silico	<p>Las estructuras 3CL pro/Mpro COVID-19 fueron obtenidas de PDB (https://www.rcsb.org/). El ligando nativo para estructuras 3CL pro/Mpro fue 1,8 cineol. La estructura tridimensional (3D) de 1,8 cineol se obtuvo de PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/).</p> <p>Las propiedades farmacológicas se calcularon utilizando la regla de cinco de Lipinski. Para la determinación de Sitios Activos, los aminoácidos en el sitio activo de una proteína se determinaron utilizando el Atlas computarizado para topografía superficial de Proteínas (CASTp). El estudio de acoplamiento del compuesto sobre COVID-19 Mpro se estudió con el software 1-clic docking y con swiss doc software.</p>	<p>Los resultados indicaron que los complejos Mpro/eucaliptol forman interacciones hidrofóbicas, interacciones de enlaces de hidrógeno e iones iónicos fuertes interacciones.</p>	<p>El estudio concluyó que el 1,8 cineol representa un tratamiento potencial para actuar como inhibidor del Mpro de COVID-19. Sin embargo, se necesita investigar más su potencial uso medicinal.</p>

Resumen de las propiedades farmacológicas del 1,8-cineol

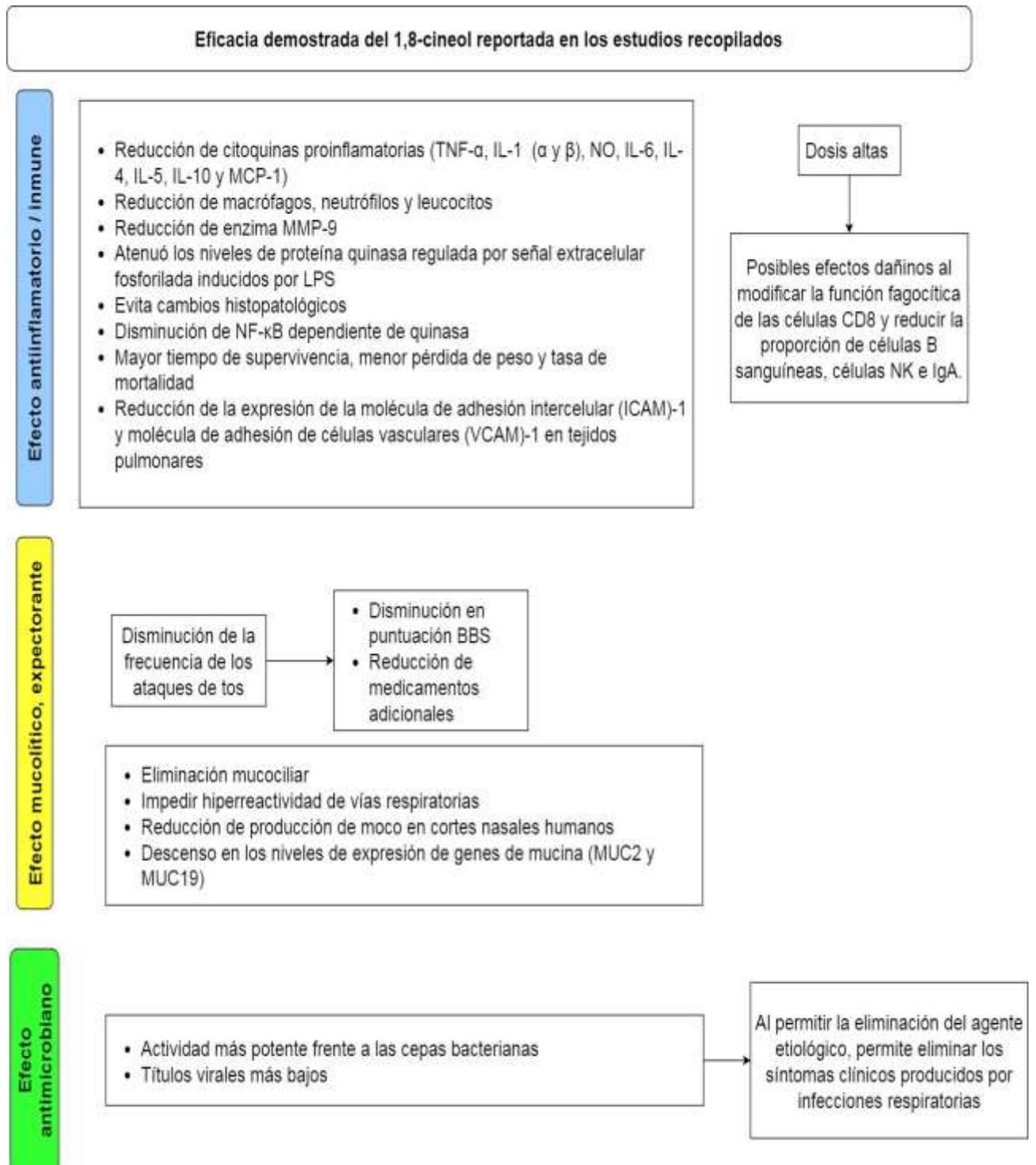


Figura 2. Propiedades farmacológicas del 1,8-cineol. Fuente: las autoras.

Discusión

El 1,8-cineol es un compuesto al cual se le ha atribuido propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, antioxidantes y mucolíticas, además de un efecto inmunoestimulante mediante el cual provoca el aumento de la actividad fagocítica de macrófagos alveolares, y un efecto inmunomodulador de las citocinas liberadas por estas células.

La presente revisión bibliográfica incluye tres ensayos clínicos, en los cuales las poblaciones de estudio presentaban un diagnóstico de bronquitis aguda o asma, infecciones que se asemejan en su sintomatología, por ejemplo, la producción de tos y dificultad respiratoria. El estudio de Fischer & Dethlefsen, 2013 reportó que, en pacientes con bronquitis aguda, hubo una reducción en la frecuencia de ataques de tos y en el grado de severidad de los síntomas luego de una dosis de 200 mg de 1,8-cineol. Este resultado fue corroborado por el estudio de Kardos et. al, 2021, quienes reportaron que además de reducir la frecuencia de ataques de tos, el 1,8-cineol redujo la necesidad de fármacos adicionales en estos pacientes, tales como antipiréticos y descongestionantes. Por otro lado, los autores Worth & Dethlefsen, 2012 reportaron que, en pacientes con asma, el 1,8-cineol puede mejorar la función pulmonar y disminuir la cantidad de hipersecreción, síntoma que comparten estas dos enfermedades. En cuanto a las reacciones adversas, los pacientes con bronquitis y asma que recibieron una dosis de 600 mg de 1,8-cineol al día reportaron acidez estomacal; en tanto que los que recibieron 200 mg al día reportaron náusea.

Los estudios in vivo, realizados en animales, pusieron en evidencia la actividad antiviral del 1,8- cineol. Los autores Li et al, 2016 reportaron que el tratamiento con 1,8- cineol, frente al virus de la influenza, logró aumentar el tiempo de supervivencia en ratones (TMS) en mayor medida que el Oseltamivir, mientras que los autores Lai et al, 2017, encontraron que la combinación de 1,8-cineol y Oseltamivir aumentó en un 70% el TMS de los ratones, en comparación al 50% que proporcionó únicamente el 1,8-cineol, o al 60% proporcionado por Oseltamivir. En ambos estudios, se reportó una menor pérdida de peso corporal. Esto se complementa con lo reportado por los autores Li et al, 2017, en cuyo estudio se observó que el grupo que recibió la vacuna contra el virus de influenza suplementado con 1,8-cineol, tuvo un TMS mayor, una inflamación más leve y menor tasa de pérdida de peso en comparación al grupo control. Los autores Felgenhauer et al., 2020, indican que la pérdida de peso en ratones infectados con el virus de la influenza está asociado con la anorexia incitada por la inflamación sistémica, ya que las citocinas proinflamatorias inhiben el comportamiento de alimentación normal a través de una mayor expresión del factor de necrosis tumoral- α (TNF α), interleucina-1 β (IL1 β) e interleucina-6 (IL6), todas las cuales tuvieron una disminución importante según los estudios de Jürgens et al, 2017 & Kim et al., 2015.

En cuanto a los ensayos realizados in vitro, Jürgens et al, 2017, reportó un incremento significativo de la actividad antiinflamatoria del glucocorticoide Budesonida al combinarlo con 1,8-cineol, y una mayor disminución del TNF- α , IL-6 e IL-1B, al agregar 1,8-cineol a la combinación de Budesonida y Formoterol. Por otro lado, Kim et al, 2015, reportó que hubo una disminución similar en la producción de citoquinas proinflamatorias y en la expresión de la metaloproteinasa de matriz-9 (MMP-9) entre el grupo que recibió 1,8-cineol y aquel que recibió Dexametasona.

Los estudios in vitro incluidos en esta revisión también aportaron evidencia en cuanto a la actividad antibacteriana del 1,8-cineol, reportándose una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 0,124 mg/mL frente a *S. aureus* con una concentración de AE de 40% según el estudio de Yáñez Rueda & Cuadro Mogollón, 2012. Por otro lado, el estudio de Damjanović-Vratnica et al, 2011 reportó un valor de CMI de 0,09 mg/ml empleando una concentración de AE del 3% frente a este mismo microorganismo. En los dos estudios, los autores coinciden en que la mayor actividad antibacteriana se observó frente a *S. aureus*, seguido de otros microorganismos causantes de infecciones respiratorias como *S. pyogenes* y *B. subtilis*.

Pese a que nuestra revisión bibliográfica hace énfasis en corroborar la eficacia del 1,8-cineol frente a los síntomas causados por infecciones respiratorias, es importante resaltar esta actividad, ya que la eliminación del agente etiológico causante de estas IRA puede llevar al alivio de los síntomas que provocan.

El estudio de Yadav & Chandra, 2017, llevado a cabo en una línea celular MH-S de macrófagos alveolares del pulmón murino, demostró la capacidad del 1,8-cineol para reducir los niveles de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β e IL-6 a excepción del TNF- α y del NO. A su vez, mejora la actividad fagocítica y bactericida. El aceite esencial de eucalipto, por otro lado, demostró mejorar la actividad de fagocitosis y un aumento considerable de la actividad bactericida. Sin embargo, no demostró efectos importantes en la IL-6.

Adicionalmente, los autores Yadav & Chandra, 2017 reportaron el efecto inhibitorio del AE de eucalipto y del 1,8 cineol sobre el receptor TREM-1, el cual se expresa en la superficie de células mieloides, como neutrófilos y monocitos y cuya expresión, inducida por el lipopolisacárido y otros productos microbianos, aumenta la respuesta inflamatoria (Feng et al, 2018 & Lopez, 2009). Matos de Oliveira, 2022 afirma que el TREM-1 activado aumenta la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, IL-1 β y TNF- α , amplificando de esta manera la respuesta inflamatoria de células mieloides (Prado et al, 2014 & Matos de Oliveira, 2022).

Finalmente, el estudio in silico de los autores Sharma & Kaur, 2020, reportó la capacidad del 1,8-cineol para inhibir la proteasa principal Mpro del SARS-Cov-2 y su replicación, formando

fuertes interacciones iónicas, hidrofóbicas y puentes de hidrógeno con Mpro, dejando en evidencia que el 1,8-cineol es un potencial inhibidor de esta infección viral y por lo tanto los síntomas que la acompañan.

Conclusiones

Tras finalizar el trabajo de titulación se concluye que:

- Se pudo corroborar la eficacia farmacológica del 1,8-cineol presente en el aceite esencial de *Eucalyptus globulus* labill en los diferentes estudios recopilados, debido a que permite una mejoría de los síntomas producidos por las infecciones respiratorias.
- Quedan demostradas sus propiedades: antiinflamatoria, inmune, antimicrobiana; además de un efecto expectorante y mucolítico.

Recomendaciones

- Se recomienda el uso de aceite esencial de *Eucalyptus globulus* para el tratamiento de las infecciones respiratorias a las dosis recomendadas para adultos y evitar su uso en niños menores de 6 años y mujeres embarazadas.
- Se recomienda la realización de mayores investigaciones in silico que corroboren la formación de interacciones entre el 1,8-cineol y la proteasa Mpro del virus SARS-Cov-2 y otros virus.

Referencias

- Ali Karimpour, H., Hematpour, B., Mohammadi, S., Aminisaman, J., Mirzaei, M., Morteza Karimian, S., Kaviannejad, R. (2020). Effect of Nebulized Eucalyptus for Preventing Ventilator-associated Pneumonia in Patients Under Mechanical Ventilation: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Altern Ther Health Medical*, S2, 126-130. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088670/>
- Alomia, P. E., Rodas, A. G., Gallegos, S. H., Calle, A. P., Gonzalez, P. E., Pino, L. J., Asitimbay, M. G., Tixi, L. E., Landin, D. I., & Gonzalez, V. A. (2019). Infecciones respiratorias agudas en infantes menores de 5 años del Centro de Salud Javier Loyola, Ecuador. *38(6)*, 758-761.
- Anaya-Prado, R. Norzgaray-Ibarra, F.G, Bravo-Cuellar, A., Pérez-Ávila, C.E, Schadegg-Peña, D. & Anaya-Fernández, M.M, (2015). Expresión de TREM-1 en pacientes con cáncer cervical invasor y lesiones precursoras. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 6.
- Álvarez Martínez, C. J. (2021). Neumonías: Concepto, Clasificación y Diagnóstico Diferencial. https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogix_1._neumonias-concepto.pdf
- Barros, S. (2012). El género Eucalyptus. <https://bibliotecadigital.infor.cl/handle/20.500.12220/20681#:~:text=Los%20eucaliptos%20son%20unas%20950,nativas%20y%20endémicas%20de%20Australia.>
- Bastos, V. P. D., Gomes, A. S., Lima, F. J. B., Brito, T. S., Soares, P. M. G., Pinho, J. P. M., Silva, C. S., Santos, A. A., Souza, M. H. L. P., & Magalhães, P. J. C. (2011). Inhaled 1,8-Cineole Reduces Inflammatory Parameters in Airways of Ovalbumin-Challenged Guinea Pigs: Anti-Inflammatory Effects of 1,8-Cineole on Guinea Pig Airways. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 108(1), 34-39. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00622.x>
- Bucciarelli, A., Moreno, M., & Skliar, M. (2014). Efectos Adversos de Plantas Medicinales y sus Implicancias en Salud. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/884552/rcambbvol24_1pag26_32.pdf
- Carretero Accame, M., & Ortega Hernández-Agero, T. (2018). Eucalipto en afecciones respiratorias. *Panorama actual del medicamento*, 42(410), 131-135.
- Centros para el control y la Prevención de Enfermedades. (2016). Dosis de medicamentos antivirales. *Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza:*

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 1-24. Obtenido de <https://espanol.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/antiviral-dosage.htm#:~:text=Algunos%20expertos%20han%20recomendado%20una,pacientes%20hospitalizados%20en%20estado%20grave.>

Coronel, C., Huerta Montaña, Y., & Ramos Téllez, O. (2018). Factores de riesgo de la infección respiratoria aguda en menores de cinco años. 22(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552018000200009&script=sci_arttext&tIng=en

Cortés Medina, L. (2019). Infección respiratoria aguda (IRA). En D. E. Forero Rodríguez, *Prevención de la enfermedad y la muerte en el embarazo y la primera infancia: Un aporte desde la psicología del consumidor* (pp. 343-359). Fundación Universitaria Konrad Lorenz. <https://doi.org/10.14349/9789585234420.12>

Damjanović-Vratnica, B. D., Đakov, T., Šuković, D., & Damjanović, J. (2011). Antimicrobial Effect of Essential Oil Isolated from *Eucalyptus globulus* Labill. From Montenegro. 29(3), 277-284.

Dhakad, A. K., Pandey, V. V., Beg, S., Rawat, J. M., & Singh, A. (2018). Biological, medicinal and toxicological significance of *Eucalyptus* leaf essential oil: A review: Biological, medicinal and toxicological significance of *Eucalyptus* leaf essential oil. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(3), 833-848. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8600>

Díaz Castrillón, F. J., & Toro-Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: El virus, la enfermedad y la pandemia. 24(3). <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>

Di Marco, E. (2015). Ficha técnica. *Eucalyptus globulus* sp. *Globulus* Labill (Eucalipto blanco) Familia Myrtaceae. <http://forestindustria.magyp.gob.ar/archivos/procedimiento-requerido-en-plantaciones/eucalyptus-globulus-sp-globulus-labill-familia-myrtace.pdf>

Elm, E., Altman, D., Pocock, S., Gotsche, P., & Vandembroucke, J. (2008). Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gaceta Sanitaria*, 22(2), 144-150. Obtenido de https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2015/10/STROBE_Spanish.pdf

Felgenhauer, J. L., Brune, J. E., Long, M. E., Manicone, A. M., Chang, M. Y., Brabb, T. L., Altemeier, W. A., & Frevert, C. W. (2020). Evaluation of Nutritional Gel Supplementation

in C57BL/6J Mice Infected with Mouse-Adapted Influenza A/PR/8/34 Virus. *Comparative Medicine*, 70(6), 471-486. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-20-990138>

Fernández, M., Abraria, V., Quereda, C., & Ortuño, J. (1996). Curvas de supervivencia y modelos de regresión: errores y aciertos en la metodología de aplicación. *Nefrología*, 16(5), 383-390. Recuperado el 12 de enero de 2023, de www.revistanefrologia.com

Ferrer, M., & Alonso, J. (2009). Descripción del Instrumento Cuestionario de Calidad de Vida en Asma (AQLQ). https://www.bibliopro.org/media/upload/pdf/descargables/descripcion_aqlq_bibliopro_2009.pdf

Fischer, J., & Dethlefsen, U. (2013). Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: A placebo-controlled double-blind trial. *Cough*, 9(1), 25. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-9-25>

Food and Drug Administration. (2021). La FDA autoriza un antiviral oral adicional para el tratamiento contra el COVID-19 en ciertos adultos. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-un-antiviral-oral-adicional-para-el>

Galan, D. M., Ezeudu, N. E., Garcia, J., Geronimo, C. A., Berry, N. M., & Malcolm, B. J. (2020). Eucalyptol (1,8-cineole): An underutilized ally in respiratory disorders? *Journal of Essential Oil Research*, 32(2), 103-110. <https://doi.org/10.1080/10412905.2020.1716867>

Gallegos-Zurita, M., Castro-Posligua, A., Maité Mazacon-Mora, Salazar-Carranza, L., & Bacusoy, M. Z.-. (2021). Plantas medicinales, su uso en afecciones respiratorias en comunidades rurales, provincia Los Ríos – Ecuador. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.5507565>

García, P. (2014). Aceites Esenciales: Mitos y Realidades. https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/39640/1/Aceites_esenciales_mitos_y_realidad_es_GARCIA_GARCIA_PABLO.pdf

Gomes, L. L., Araújo Neto, A. P. de, Medeiros, F. L. S. de, Santana, M. T. P., Santos, T. A. dos, Oliveira, H. M. B. F. de, Guênes, G. M. T., Alves, M. A. S. G., Penha, E. S. da, Anjos, R. M. dos, Oliveira, V. F. de, Sousa, A. P. de, & Oliveira Filho, A. A. de. (2020). Análise in silico da toxicidade do monoterpene eucaliptol. *Research, Society and Development*, 9(5), e158953092. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i5.3092>

- Granado, C., Santafé, G., & Acevedo, D. (2015). Composición Química y Evaluación de la Actividad Antioxidante del Aceite Esencial Foliar de *Eucalyptus Camaldulensis* de Norte de Santander (Colombia). <http://www.scielo.org.co/pdf/rudca/v18n1/v18n1a27.pdf>
- Granados, C., León Méndez, G., & Torrenegra, Alarcón, M. E. (2019). Extracción, caracterización y actividad antioxidante del aceite esencial de *Eucalyptus globulus* Labill. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubfar/rcf-2019/rcf191g.pdf>
- Guaraca, N. A. (2022). El eucalipto—*Eucalyptus globulus* Labill. - Y el COVID-19, barrio San Alfonso, parroquia La Ecuatoriana, D.M. Quito, 2020 – 2021. <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/25575/1/FIL-CPCEQB-GUARACA%20NICOLE.pdf>
- Hervás, M. J., Porras, E., & Rodríguez, M. A. (2014). Patología Inflamatoria de las Fosas Nasales: Rinitis Agudas y Crónicas. Rinitis Específicas. En Libro virtual de formación en ORL. <https://seorl.net/PDF/Nariz%20y%20senos%20paranasales/052%20-%20PATOLOGÍA%20INFLAMATORIA%20DE%20LAS%20FOSAS%20NASALES%20RINITIS%20AGUDAS%20Y%20CRÓNICAS.%20RINITIS%20ESPECÍFICAS.pdf>
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. (2020). Tocilizumab en infección por COVID-19. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1099530/iecs-irr-766-tocilizumab-en-covid-19.pdf>
- Jia-Yih F., Wei-Juin S., Sheng-Wei P., Yi-Chen Y., Yung-Yang L. & Nien-Jung Chen. (2018). Role of TREM-1 in pulmonary tuberculosis patients- analysis of serum soluble TREM-1 levels. *Scientific Rep*, 8(8223).
- Juergens, L. J., Racké, K., Tuleta, I., Stoeber, M., & Juergens, U. R. (2017). Anti-inflammatory effects of 1,8-cineole (eucalyptol) improve glucocorticoid effects in vitro: A novel approach of steroid-sparing add-on therapy for COPD and asthma? *Synergy*, 5, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.synres.2017.08.001>
- Kardos, P., Khaletskaya, O., & Kropova, O. (2021a). Efficacy and safety of Cineole (Soledum®) in the treatment of patients with acute bronchitis: Results of an open-label randomized clinical phase III study. <https://clinphytoscience.springeropen.com/articles/10.1186/s40816-021-00319-8>
- Kardos, P., Khaletskaya, O., & Kropova, O. (2021b). Efficacy and safety of Cineole (Soledum®) in the treatment of patients with acute bronchitis: Results of an open-label randomized clinical phase III study. *Clinical Phytoscience*, 7(1), 83.

<https://doi.org/10.1186/s40816-021-00319-8>

Kenrl, W., Sonnmann, U., & Dethlefsen, U. (2004). Therapy for Acute Nonpurulent Rhinosinusitis with Cineole: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Laryngoscope*, 114, 738-742. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15064633/>

Kim, K. Y., Lee, H. S., & Seol, G. H. (2015). Eucalyptol suppresses matrix metalloproteinase-9 expression through an extracellular signal-regulated kinase-dependent nuclear factor-kappa B pathway to exert anti-inflammatory effects in an acute lung inflammation model. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(8), 1066-1074. <https://doi.org/10.1111/jphp.12407>

Lai, Y., Li, Y., Fu, L., Zhao, F., Liu, N., Zhang, F., & Xu, P. (2017). Combinations of 1,8-cineol and oseltamivir for the treatment of influenza virus A (H3N2) infection in mice. *Journal of Medical Virology*, 89(7), 1158-1167. <https://doi.org/10.1002/jmv.24755>

Li, Y., Lai, Y., Wang, Y., Liu, N., Zhang, F., & Xu, P. (2016). 1, 8-Cineol Protect Against Influenza-Virus-Induced Pneumonia in Mice. *Inflammation*, 39(4), 1582-1593. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0394-3>

Li, Y., Xu, Y., Lai, Y., Liao, S., Liu, N., & Xu, P. (2017). Intranasal co-administration of 1,8-cineole with influenza vaccine provide cross-protection against influenza virus infection. *Phytomedicine*, 34, 127-135. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.08.014>

López-Bojorquez, L. N. (2003). La regulación del factor de transcripción NF-κB. Un mediador molecular en el proceso inflamatorio. Obtenido de https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000100012

López Luengo, M. (2012). Plantas medicinales para el tratamiento de las infecciones respiratorias más frecuentes. Elsevier, 132-136. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13039719>

López Milián, M. M., Méndez López, M., Méndez López, L., & Nicot Garaguey, A. (2016). Infecciones respiratorias agudas: Breve recorrido que justifica su comportamiento. En *Revista Información Científica* (Vol. 95, pp. 339-355). Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal. <https://www.redalyc.org/journal/5517/551762889014/551762889014.pdf>

Martínez Campos, L., Albañil Ballesteros, R., Flor Bru, J. de la, Piñeiro Pérez, R., Cervera, J., Baquero Artigao, F., Alfayate Miguélez, S., Moraga Llop, F., Cilleruelo Ortega, M. J., & Calvo Rey, C. (2013). Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la sinusitis. *Pediatría Atención Primaria*, 15(59), 203-218.
<https://doi.org/10.4321/S1139-76322013000400002>

Mejía, M. E. (2015). Determinación de carga de enfermedad de Influenza y otros virus causantes de enfermedades Respiratorias Agudas Graves a través de la Vigilancia Centinela IRAG en las parroquias urbanas del Distrito Metropolitano De Quito.
<https://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/4467/1/121480.pdf>

Müller, J., Greiner, J. F. W., Zeuner, M., Brotzmann, V., Schäfermann, J., Wieters, F., Widera, D., Sudhoff, H., Kaltschmidt, B., & Kaltschmidt, C. (2016). 1,8-Cineole potentiates IRF3-mediated antiviral response in human stem cells and in an ex vivo model of rhinosinusitis. *Clinical Science*, 130(15), 1339-1352. <https://doi.org/10.1042/CS20160218>

de Oliveira, Y. L. M., de Sá Resende, A., Martins-Filho, P. R., & de Moura, T. R. (2022). Role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in COVID-19 and other viral pneumonias: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Inflammopharmacology*, 30(3), 1037–1045. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-00972-6>

Organización Mundial de la Salud. (2020). Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) en caso de sospecha de COVID-19.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331660/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-spa.pdf>

Organización Mundial de la Salud. (2021). Manejo clínico de la COVID-19.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>

Organización Panamericana de la Salud. (2022). Influenza y otros virus respiratorios. Organización Panamericana de la Salud. Obtenido de <https://www.paho.org/es/temas/influenza-otros-virus-respiratorios>

Organización Panamericana de la Salud. (2022). Nirmatrelvir Y Ritonavir Información Para Profesionales De La Salud Para El Tratamiento De La Covid-19.
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56786/OPSHSSMTCOVID19220034_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Ospina Martínez, M. L., Prieto Alvarado, F. E., Pacheco García, O. E., & Quijada Bonilla, H.

- (2017). Infección Respiratoria Aguda (IRA). <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/PRO-Infecci%C3%B3n-respiratoria-aguda.pdf>
- Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., & Mulrow, C. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The PRISMA 2020*, 372(71). doi:10.1136/bmj.n71
- Santoso, A., Hamid, F., & Sultan, A. (2022). Adjuvant Therapy of Eucalyptus oil Significantly Improves Clinical Outcome in COVID 19 Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 205. Retrieved from https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A4579
- Shao, J., Yin, Z., Wang, Y., Yang, Y., Tang, Q., Zhang, M., Jiao, J., Liu, C., Yang, M., Zhen, L., Hassouna, A., White, W. L., & Lu, J. (2020). Effects of Different Doses of Eucalyptus Oil From *Eucalyptus globulus* Labill on Respiratory Tract Immunity and Immune Function in Healthy Rats. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1287. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01287>
- Sharma, A. D., & kaur, nderjeet. (2020). Eucalyptol (1,8 cineole) from Eucalyptus Essential Oil a Potential Inhibitor of COVID 19 Corona Virus Infection by Molecular Docking Studies [Preprint]. *BIOLOGY*. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0455.v1>
- Sudhoff, H., Klenke, C., Greiner, J. F. W., Müller, J., Brotzmann, V., Ebmeyer, J., Kaltschmidt, B., & Kaltschmidt, C. (2015). 1,8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human Ex Vivo Model of Late Rhinosinusitis. *PLOS ONE*, 10(7), e0133040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133040>
- Terre Falcón, R., Anguita Sánchez, I., & Sánchez González, F. (2016). Laringitis Agudas del Adulto. <https://seorl.net/PDF/Laringe%20arbor%20traqueo-bronquial/102%20-%20LARINGITIS%20AGUDAS%20DEL%20ADULTO.pdf>
- Villarreal Rodríguez, H. G., Cruz Nieto, D. D., & Legua Cárdenas, J. A. (2022). El eucalipto utilizado como alternativa de tratamiento para afecciones respiratorias en la población de Barranca. *Revista Vive*, 5(13), 98-109. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i13.134>
- Wenzel R. P., & Fowler, A. A. (2006). Clinical practice. Acute bronchitis. *The New England Journal of Medicine*. 355: 2125-30.
- Worth, H., & Dethlefsen, U. (2012). Patients with Asthma Benefit from Concomitant Therapy

with Cineole: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Journal of Asthma*, 49(8), 849-853. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.717657>

Xu, J., Hu, Z.-Q., Wang, C., Yin, Z.-Q., Wei, Q., Zhou, L.-J., Li, L., Du, Y.-H., Jia, R.-Y., Li, M., Fan, Q.-J., Liang, X.-X., He, C.-L., & Yin, L.-Z. (2014). Acute and subacute toxicity study of 1,8-cineole in mice. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(4), 1495-1501.

Yadav, N., & Chandra, H. (2017). Suppression of inflammatory and infection responses in lung macrophages by eucalyptus oil and its constituent 1,8-cineole: Role of pattern recognition receptors TREM-1 and NLRP3, the MAP kinase regulator MKP-1, and NF κ B. *PLOS ONE*, 12(11), e0188232. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188232>

Yáñez Rueda, X., & Cuadro Mogollón, O. F. (2012). Composición química y actividad antibacteriana del aceite esencial de las especies *Eucalyptus globulus* y *E. camaldulensis* de tres zonas de Pamplona (Colombia). <https://www.redalyc.org/pdf/903/90326398003.pdf>

Anexos

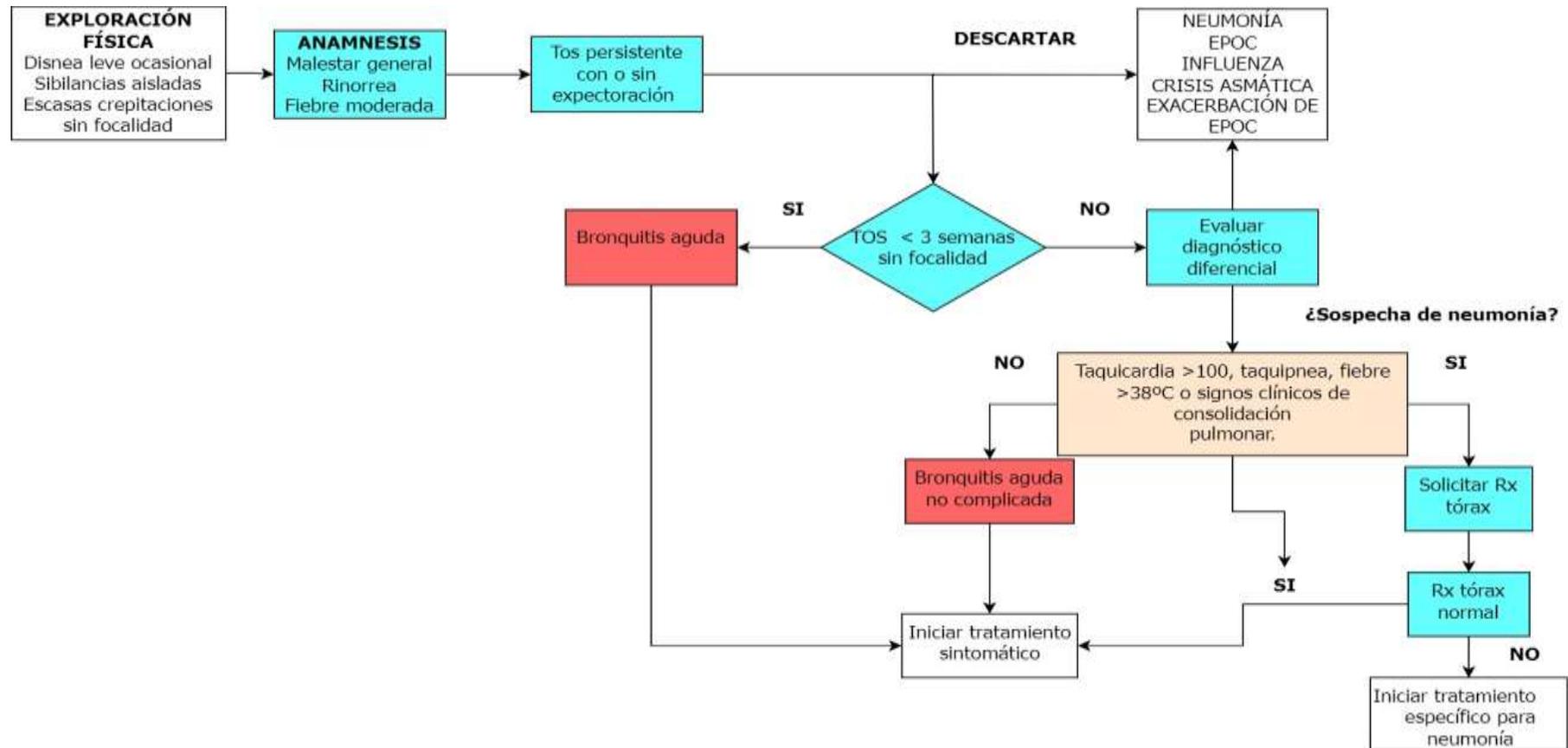
Anexo A. Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática. La declaración PRISMA (Page, et.al, 20).

Sección/tems	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	

Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	

Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación.	
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	

Anexo B. Criterios de Wenzel para la confirmación de Bronquitis aguda. (Wenzel & Fowler, 2006).



Anexo C. Escalas de evaluación de la frecuencia de: Tos, Bronquitis y Asma (Kardos et al., 2021 & Ferrer & Alonso, 2009).

	Concepto	Puntaje
Cough Frequency Assessment Scale (Escala de Determinación de Frecuencia de la Tos)	Cuestionario aplicado para asignar un puntaje según los episodios de tos en un día (Kardos et al., 2021).	0= sin episodios de tos al día 1= 1 episodio de tos al día 2= 2-3 episodios de tos al día 3= 4-5 episodios de tos al día 4= 5-6 episodios de tos al día 5= ≥ 10 episodios de tos al día (Kardos et al., 2021)
Bronchitis Severity Scale (Escala de Severidad de Bronchitis)	Cuestionario estandarizado y validado para determinar la severidad de la bronchitis. Incluye cinco síntomas típicos de la bronchitis aguda: Tos, producción de esputo, dolor de pecho provocada por la tos, estertores en la auscultación, y disnea (Kardos et al., 2021)	0 = ausente 1 = leve 2 = moderado 3 = severo 4 = muy severo Los puntos asignados a cada síntoma se suman para dar el puntaje total, que puede estar comprendido entre 0 y 20 puntos (Kardos et al., 2021).
Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes con Asma)	Cuestionario desarrollado para medir los problemas funcionales (físicos, emocionales, sociales y ocupacionales) en los adultos (17-70 años) con asma. El cuestionario se compone de 32 preguntas que puede ser aplicado tanto por un entrevistador como por el mismo paciente. Estas preguntas abordan 4 dimensiones de salud: -limitación de actividades habituales (11 ítems) -síntomas (12 ítems) -función emocional (5 ítems) -estímulos ambientales (4 ítems) De los ítems de limitación de actividades, 5 son individualizados para cada paciente. El paciente deberá identificar 5 actividades en las que tiene mayor limitación debido al asma en su vida cotidiana (Ferrer & Alonso, 2009).	Cada uno de los ítems del AQLQ se evalúa en una escala de 7 puntos, en donde 1 representa la discapacidad máxima y 7 representa ausencia de discapacidad. Para cada paciente, se obtiene una puntuación global, que es la media de los 32 ítems, y una puntuación para cada dimensión, que es la media de los ítems de la dimensión correspondiente (Ferrer & Alonso, 2009)

Anexo D. Representación gráfica de una curva de Kaplan-Meier (Estiman la probabilidad de que ocurra el evento para cada tiempo, junto con el correspondiente error estándar) (Fernández, Abraria, Quereda, & Ortuño, 1996).

