

CAPÍTULO 6

Plantas medicinales con acción en el sistema respiratorio

María Inés Ragone

Pensar, analizar, inventar no son actos anómalos,
son la normal respiración de la inteligencia
-Jorge Luis Borges

La Organización Mundial de la Salud define a las patologías respiratorias como aquellas enfermedades que afectan a las vías nasales, bronquios y/o pulmones. Estas enfermedades constituyen un importante problema de salud a nivel mundial, siendo una de las principales razones por las que se realiza la consulta médica. Su tratamiento depende fundamentalmente de su correcto diagnóstico. Si bien los agentes etiológicos más frecuentes son los virus, estas patologías conllevan una alta prescripción de antibióticos en los países desarrollados. Un gran número de drogas con distintas actividades farmacológicas son también a menudo utilizadas.

La fitoterapia es un recurso útil para el tratamiento de las enfermedades respiratorias de las vías superiores e inferiores entre las que podemos citar: el resfriado común, la sinusitis, faringitis, bronquitis, asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Fitoterapia de la tos

La tos es un mecanismo reflejo del aparato respiratorio complejo cuyo objetivo es preservar el intercambio gaseoso de las vías respiratorias. Este reflejo corresponde a una espiración forzada y explosiva de aire mediada por la contracción de los músculos espiratorios cuando se alcanza una presión intratorácica elevada. Como mecanismo primario de defensa ante el estímulo de un cuerpo extraño y en ausencia de inspiración previa, se desencadena el reflejo espiratorio. La regulación de la tos involucra la presencia de estímulos mecánicos, químicos o inflamatorios, receptores sensoriales, vías aferentes y eferentes siendo los músculos espiratorios y la glotis los efectores finales. Este reflejo está controlado por el centro tusígeno que se encuentra cercano al centro respiratorio en el bulbo raquídeo y es modulado por la corteza cerebral. El efecto tusivo depende de la interacción de este centro regulador con otros cuatro elementos: receptores sensoriales, nervios o vías aferentes, vías eferentes y músculos efectores como se muestra en la Figura 1.

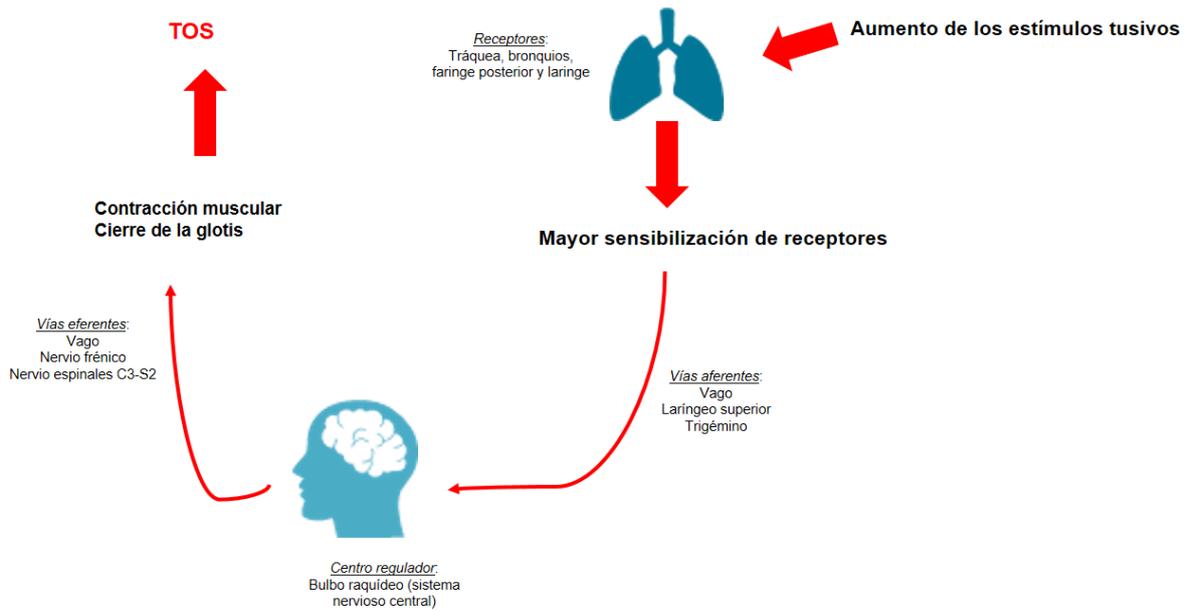


Figura 1: Esquema de los elementos involucrados en la manifestación de la tos

La tos, entonces, es un síntoma clínico que está presente en una gran variedad de enfermedades sin embargo es posible segmentar las causas posibles de acuerdo a la duración de la misma. La tos que se presenta con una duración menor a 3 semanas es considerada aguda y es a menudo causada por infecciones propias del aparato respiratorio mientras que la tos de duración mayor es habitual en fumadores, en pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en pacientes con asma o con reflujo gastroesofágico.

Para evaluar los *efectos antitusivos* y *expectorante* de una droga o planta medicinal sobre el aparato respiratorio se utilizan modelos animales. En el próximo apartado describiremos los más utilizados.

Modelos animales para el estudio de drogas antitusivas

Modelo murino de tos inducido por amoníaco

Este modelo se basa en la inducción de la tos en ratones utilizando amoníaco como agente irritante de la mucosa bronquial y por ende inductor de la tos. Los ratones son previamente tratados con la sustancia a ensayar (droga sintética, extracto de la planta medicinal en estudio o un componente aislado de ella). Treinta minutos luego de la administración, los ratones son colocados en una cámara de vidrio y expuestos a vaporización de solución de NH_4OH al 25 % durante 60 segundos. Los ratones son monitoreados durante 3 minutos mediante un estetoscopio sobre el vidrio de la cámara. La tos es detectada como una contracción de los

músculos torácicos y abdominales seguidos de la apertura de la boca y el sonido característico. Además, se observa en cada tos la sacudida de la parte delantera de su cuerpo. Se registra el tiempo en el que el ratón comienza a toser (latencia) y el número de episodios de tos que ocurren durante los 3 minutos (frecuencia de toses) (Wang y col. 2012). La actividad antitusiva es medida como el porcentaje de inhibición del número de en términos de los de los grupos de control utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{(C_o - C_t)}{C_o} \times 100\%$$

Co: número de toses del grupo control (sin tratamiento)

Ct: número de toses del grupo tratado.

Modelo de tos inducido por ácido cítrico en cobayos

En este modelo animal se induce la tos en cobayos a través de la exposición al aerosol de una solución de ácido cítrico diluido en agua al 20% p/v en un campana de vidrio, de forma similar al modelo descrito anteriormente para ratones. La nebulización se realiza 20 minutos después de la administración de la sustancia a ensayar y durante un periodo de 1 minutos mediante el uso de un nebulizador. Se registra el tiempo de latencia (tiempo al que comienza a toser) y el número total de toses durante los 5 minutos siguientes (Ruiz, 2006).

Modelos animales para evaluar actividad expectorante

Método de rojo de fenol

Engler y Szelenyi (1984) describieron un método sencillo para la detección de fármacos que influyen en la secreción traqueobronquial. Este método consiste en aplicar una solución de rojo fenol (al 5% en solución salina, p / v, 0,2 ml / 20 g peso animal) de forma intraperitoneal a ratones. El tinte es secretado posteriormente en la luz traqueal. Los ratones son tratados con las sustancias a ensayar 30 minutos antes a la inyección del colorante. Media hora más tarde, tras el sacrificio de los animales, se extraen cuidadosamente sus tráqueas para medir la cantidad de rojo fenol secretado por espectrofotometría. Las sustancias que tienen actividad expectorante poseen la capacidad de aumentar la producción de rojo de fenol en la tráquea.

Tratamiento sintomático de la tos

Según el mecanismo por el cual alivian la tos los productos fitoterápicos se clasifican en: (a) **drogas mucilaginosas**: aquellas que alivian la irritación local, (b) **drogas que contienen aceites esenciales**: inhiben el reflejo de la tos periférica y (c) **drogas que disminuyen la sensibilidad del centro de la tos a nivel central**. En los párrafos siguientes se detallarán las características de cada una de las plantas utilizadas para el tratamiento sintomático de la tos.

Plantas para el tratamiento de la tos con alto contenido de mucílagos

Las plantas medicinales con alto contenido de mucílagos son utilizadas como remedios caseros para aliviar la tos seca dado que forman una capa protectora que protege a la mucosa de las irritaciones tanto en la faringe como en el epitelio traqueobronquial.

La *Malva sylvestris* L., la *Althaea officinalis* L. y la *Tilia cordata* Mill. son algunas de las especies vegetales utilizadas para este fin por su contenido en mucílagos.

***Malva sylvestris* L. (malva)**



Foto en: <https://www.calflora.org/app/taxon?crn=5355>

Las flores enteras, desecadas o fragmentadas de *Malva sylvestris* L. (Familia Malvaceae) son utilizadas ampliamente en todo el mundo por su amplio espectro de propiedades farmacológicas entre las cuales se destacan su actividad antitusiva, antiinflamatoria, antifúngica, laxante e hipoglucemiante entre otras. Sus propiedades antitusivas se deben a la presencia de los mucílagos en sus flores. La proporción de ellos varía entre un 6 y 10 % y están constituidos por monosacáridos neutros como galactosa, ramnosa, arabinosa, glucosa y xilosa y monosacáridos ácidos como galacturónico y glucurónico. (Capasso y col. 2016). Ensayos preclínicos mostraron que, tanto el mucílago aislado de las flores de malva como su fracción ramnogalacturonana suprimieron la tos en un modelo mecánico de inducción en gatos anestesiados. Esta inhibición

fue de potencia similar a fármacos de síntesis con acción desensibilizadores de los receptores de estiramiento muscular. Sin embargo, el efecto del extracto aislado fue inferior al encontrado con codeína, un antitusivo de acción central (Nosalova y col. 2005). Por otra parte no hay evidencia clínica del uso de malva en el tratamiento de desórdenes del sistema respiratorio. Pese a esto y debido a que no hay reportes de presencia de efectos tóxicos con el uso tradicional de esta planta medicinal, se ha propuesto su uso en el alivio de los síntomas de COVID-19 por ejercer un potencial efecto calmante de las vías respiratorias (Silveira y col. 2020). La posología recomendada en adultos para uso por vía interna es de 1.5 a 2 g de droga en forma de infusión y extracto acuoso, administrado en varias tomas diarias evitando superar dosis de 5 g/día. Administraciones que superen esta dosis pueden provocar en los pacientes efectos adversos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea además de insomnio y excitación del sistema nervioso central. Tampoco se recomienda su empleo durante el embarazo y a lactancia debido a la ausencia de datos específicos (Capasso y col. 2016).

***Althaea officinalis* L.**



Foto en: <https://wellcomecollection.org/works/u9vhtcu6>

La planta entera de *Althaea officinalis* L. (Familia Malvaceae) es utilizada en desórdenes respiratorios como irritación de la mucosa faríngea o tos irritativa debido a la presencia de mucílagos en su composición. Además de mucílagos como galacturonorramnanos, arabinanos y arabinoglucanos también posee una gran variedad de flavonoides, cumarinas, ácidos fenólicos y taninos (Kianitalaei y col. 2019). Existen varios reportes de estudios preclínicos que muestran los efectos antitusivos de los extractos acuosos de la raíz de esta planta medicinal así como también de sus componentes aislados. En ellos se mostró la disminución en las contracciones del músculo liso traquebronquial y la disminución de la frecuencia e intensidad de la tos. Este efecto fue dosis dependiente y no fue relacionado a una acción agonista sobre los receptores β -adrenérgicos (Alani y col. 2015; Nosalova y col. 2005).

Por otra parte, estudios clínicos probaron los efectos sobre la tos de las preparaciones de *Althaea officinalis* L. En ellos se mostró que su uso reduce significativamente la tos irritativa y la

tos seca en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Además, los extractos utilizados mostraron tener buena tolerabilidad (Rouhi y Ganji, 2007; Fink y col. 2017).

La posología utilizada en terapéutica está basada en sus usos tradicionales, mientras que los extractos acuosos que contienen entre 0.5 a 5 g de planta en 150 ml de agua pueden consumirse hasta 3 veces por día, el jarabe constituido a partir de la raíz es comúnmente consumido a diario en dosis entre 2 y 8 ml (Kianitalaei y col. 2019). Por otra parte, si bien no se ha reportado toxicidad, la presencia de mucílagos puede retardar la absorción de otras drogas, por lo tanto se recomienda tomarlo 1 hora antes de otros medicamentos.

***Tilia cordata* Mill. (tilo)**



Foto en: <http://luirig.altervista.org/schedenam/fnam.php?taxon=Tilia+cordata>

Por su contenido de mucílagos las hojas de *Tilia cordata* Mill. (Familia Malvaceae) es utilizada popularmente para tratar síntomas del resfriado incluidos la tos. Entre sus principales componentes se destaca el aceite esencial con alto contenido de alcanos, flavonoides y antocianidinas (Fitsiou y col. 2007; Kowalski y col. 2017). A pesar de su uso tradicional, no hay datos bibliográficos de estudios preclínicos ni clínicos que evalúen su actividad en el tratamiento de los síntomas asociados a patologías respiratorias. Sin embargo, se han demostrado ampliamente sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios los que podrían ser benéficos en dichas patologías (Fawzy y col. 2018). El consumo de hojas de tilo es seguro y no se evidencian efectos adversos graves por su ingestión. La preparación más utilizada es la infusión de sus hojas al 5% distribuidas en 2 a 4 tomas diarias.

Plantas para el tratamiento de la tos con aceites esenciales

Los aceites esenciales obtenidos a partir de plantas medicinales presentan distintas propiedades antisépticas, expectorantes y antitusivas. La acción antitusiva es atribuida a la capacidad de estos aceites para reducir la sensibilidad de los receptores de la tos sobre las fibras correspondientes de las vías respiratorias bajas. Estos aceites también poseen acción demulcente, estimulante ciliar y al excretarse por vía pulmonar actúan como surfactantes en los

alvéolos. Es por ello que las plantas que contienen aceites esenciales presentan también acción expectorante. Por sí misma, la acción expectorante favorece la eliminación de moco disminuyendo uno de los principales estímulos para la tos.

Los aceites esenciales más comúnmente utilizados en los remedios contra la tos son: a) el aceite esencial de los frutos maduros de *Pimpinella anisum* L., Fam. b) el aceite esencial extraído de las hojas frescas de *Eucalyptus globulus* Labill y c) el aceite esencial de las hojas de *Mentha piperita* L.

***Pimpinella anisum* L. (anís verde)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/39861583@N07/3936816734>

Los frutos del *Pimpinella anisum* L. (Familia Apiaceae) contienen entre el 2 y 5 % del aceite esencial de esta planta medicinal el cual se obtiene por destilación a partir de éstos frutos desecados. Su principal componente es el trans-anetol. Además, se posee derivados del ácido clorogénico, flavonoides, derivados cumarínicos, triterpenos y esteroides (Zobel y col. 1991). El uso de aceite esencial de anís para el tratamiento de la tos es debido principalmente a su acción como expectorante en cuadros de tos asociados a resfríos (Horváth y col. 2015). Basado en su uso tradicional se recomienda consumir una dosis de 50-200 µL de aceite esencial de anís, 3 veces por día. Además del aceite esencial, los extractos etanólicos y acuosos de anís han mostrado efectos broncodilatadores en estudios en cobayos mediado por la inhibición de los receptores muscarínicos. Estos efectos fueron similares a los obtenidos con teofilina, un conocido relajante del musculo liso bronquial. Por el contrario, el efecto del aceite esencial fue significativamente menor que el producido por la teofilina (Boskabady y Ramazani-Assari, 2001). Extensa evidencia clínica valida el uso de preparaciones de anís en el tratamiento del asma por sus efectos broncodilatadores. Contrariamente, el uso para la tos simple y fiebre no ha sido probado clínicamente (Paheerathan, 2019). Por otra parte, no se presentan reacciones adversas graves con su uso a dosis recomendadas. En algunos pacientes pueden presentarse náuseas y reacciones alérgicas al anetol (García-González JJ y col. 2002). Puntualmente, el anetol posee propiedades estrogénicas por lo que los preparados con anís están contraindicados tanto durante el embarazo como en la lactancia.

***Mentha piperita* L. (menta)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/18580415@N04/2452485708>

El aceite esencial obtenido a partir de las hojas de *Mentha piperita* L. (Familia Lamiaceae) es rico en mentol, mentón, mentofurano, limoneno y 1,8-cineol. Además de sus propiedades digestivas, es utilizado popularmente para el tratamiento sintomático de la tos y los resfriados aunque no hay evidencias científicas que avalen dicho uso (Blumenthal, 2003). En cambio, ha sido probado que su inhalación puede ser benéfico en el asma por inhibir las vías de señalización intracelulares dependientes de IL-6 (interleuquina 6) (Kim y col. 2021). Es importante destacar que, la aplicación directa del aceite esencial de menta en el área nasal de niños pequeños puede aumentar el riesgo de espasmos bronquiales y laríngeos debido a la presencia de mentol, es por ello que no se recomienda su uso en este grupo etario. Tampoco se aconseja su uso durante el embarazo debido a la ausencia de estudios que avalen su seguridad (Horváth y col. 2015).

***Eucalyptus globulus* Labill. (eucalipto)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/95905799@N00/15345095225>

El principal uso del aceite obtenido de las hojas frescas de *Eucalyptus globulus* Labill. (familia Myrtaceae) es el tratamiento de la tos, bronquitis y catarro. Este aceite posee como principal componente al eucaliptol (1,8-cineol) además de ácidos fenólicos, taninos y flavonoides (Capasso y col. 2016). Aunque varios usos medicinales tales como su acción antiinflamatoria han sido validados en estudios en animales, no hay estudios preclínicos que evalúen el uso de

este aceite esencial para patologías respiratorias (Brezáni y col. 2018). Por el contrario, existen evidencias clínicas de su uso en bronquitis y rinitis. En ellos se mostró que la inhalación del aceite disminuye la tos y síntomas de malestar tales como la sensación de picazón en la garganta (Song y Kim, 2014). Resultados similares fueron obtenidos en el tratamiento con 1,8-cineol aislado del aceite esencial de *Eucalyptus globulus* (Kehrl y col. 2004). En estos estudios clínicos no se evidenció toxicidad ni para el aceite esencial ni para el 1,8-cineol aislado; sin embargo, dosis elevadas de ambos pueden producir náuseas, vómitos y diarreas. Debe tenerse especial cuidado con la aplicación de este aceite en niños menores de 2 años dado que puede producir laringoespasmos, por lo que se desaconseja su uso en este grupo etario. Tampoco se recomienda su utilización en embarazo y lactancia debido a la ausencia de datos que avalen su inocuidad (Capasso y col. 2016).

Plantas con acción antitusiva central



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/27857804@N00/2734737425>

La activación de los receptores opioides en el centro de la tos mediada por alcaloides extraídos del látex condensado de las cápsulas inmaduras de *Papaver somniferum* L. tales como morfina, codeína y noscapina, aumentan el umbral de aparición de la tos. Este efecto antitusivo ha sido demostrado tanto en ensayos preclínicos como clínicos, además es alcanzado a dosis menores que las necesarias para lograr efecto analgésico propio de estos opioides (Capasso y col. 2016). Una importante desventaja del uso de estos alcaloides es su baja seguridad. Si bien los efectos adversos más comunes del uso de codeína incluyen somnolencia, mareos, sedación, constipación, náuseas y vómitos, a dosis elevadas o en pacientes sensibles pueden producir hipotensión, taquicardia, depresión circulatoria y depresión respiratoria entre otros (Goodman y Gilman, 2016). Además, como otros opioides, la codeína puede producir abuso y conducta adictiva (Casati y col. 2012).

Fitoterapia de la bronquitis

La bronquitis es una enfermedad inflamatoria común del tracto traqueo-bronquial. Se puede presentar de forma aguda asociada a una infección del tracto respiratorio superior o de forma crónica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En su *forma aguda* se presenta con síntomas típicos como son el malestar general, tos, sibilancias e incluso fiebre; mientras que su *forma crónica* se asocia a hipoventilación, hipercapnia e hipoxia. En ambas situaciones, los pacientes poseen dificultad para respirar debido a la obstrucción al paso del aire producido por el exceso de mucosidad.

El tratamiento tradicional de esta patología abarca el uso de broncodilatadores fundamentalmente los agonistas β 2-adrenérgicos como el salbutamol, expectorantes, antitusivos, antipiréticos y antibióticos si lo requiere el paciente.

En la medicina popular varias plantas medicinales son utilizadas para el tratamiento de la bronquitis. Dentro de ellas, las más recomendadas e incluso aprobadas para su uso son: la *Hedera helix* L. y el *Thymus vulgaris* L. También plantas con acción expectorantes pueden ser utilizadas para aliviar un cuadro de bronquitis.

***Hedera helix* L. (hiedra)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/71921367@N00/4653292093>

Las hojas de *Hedera helix* (Fam. Araliaceae) tienen propiedades antiespasmódicas, mucolíticas y expectorantes. Ha sido probado su uso para el tratamiento sintomático de la bronquitis aguda y crónica y otros desórdenes respiratorios que incluyen principalmente tos productiva debido a sus efectos expectorantes, bronquiolíticos, antiinflamatorios y a su capacidad para reducir la frecuencia e intensidad de la tos (Hong y col. 2015; Barnes y col. 2020). Contienen principalmente saponinas, esteroides, flavonoides, ésteres de ácido cafeico, alcaloides y aceites esenciales (b-cariofileno, germacron, limoneno, α y β -pineno y sabineno) (Rim y col. 2004). Sus componentes activos incluyen hederasaponina-C, hederacosido C, hederagenina y α -hederina. (Barnes y col. 2020). Pruebas en intestino aislado de cobayo demostraron los efectos espasmolíticos de los extractos de *Hedera helix* y de sus componentes aislados. Existe amplia evidencia clínica del uso de esta planta medicinal como opción terapéutica en el tratamiento de síntomas relacionados con patologías respiratorias en niños y en adultos. Pacientes tratados con

extractos estandarizados de *Hedera helix* mostraron una reducción significativa de la tos y de la severidad de los síntomas asociados a la bronquitis comparado con el grupo tratado con placebo (Schaefer y col. 2016). Además, sólo se reportaron reacciones adversas gastrointestinales en caso de sobredosis y ocasionalmente reacciones alérgicas a las saponinas, por lo que los preparados de *Hedera* son considerados seguros para el uso tanto en adultos como en niños (Kruttschnitt y col. 2020). A pesar de su perfil de seguridad elevado, se debe utilizar con cuidado en pacientes con gastritis y úlcera péptica. Además, estudios in vitro mostraron que suplementos a base de extractos de *Hedera helix* inhiben el metabolismo hepático, específicamente los citocromos 2C8 y 2C19, por lo que se recomienda tener principal cuidado para evitar interacciones medicamentosas con fármacos que se metabolizan por estos citocromos (Rehman y col. 2017).

***Thymus vulgaris* L. (tomillo)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/9016747@N03/2569853043>

El aceite esencial obtenido de las flores del *Thymus vulgaris* L. (Fam. Lamiáceas) ha mostrado poseer expectorantes, espasmolíticos y antitusivos. Estos efectos han sido atribuidos principalmente a la presencia de timol, carvacrol, geraniol y linalool. Adicionalmente, los flavonoides como timonina, el circilineol y el 8-metoxicircilineol, son potentes agentes espasmolíticos en preparaciones de tráqueas aisladas lo que potencia sus efectos benéficos en los tratamientos de desórdenes respiratorios como la bronquitis y enfermedades con manifestación de tos. Este efecto relajante del músculo liso traqueal está mediado por el bloqueo de los canales de calcio, acción adjudicada justamente a los flavonoides (Micucci y col. 2020). Sus propiedades antiinflamatorias, antibacterianas y sus beneficios en el aclaramiento mucociliar fueron demostradas en estudios en animales (Barnes y col. 2020). Si bien, su uso presenta muy buena tolerabilidad en humanos, dosis altas de timol pueden producir náuseas, vómitos, dolor de estómago y cabeza e inclusive convulsiones, confusión, paro cardíaco y coma (Capasso y col. 2016; Barnes y col. 2020).

Expectorantes indirectos

Aquellas plantas medicinales que poseen componentes irritantes de la mucosa gástrica pueden estimular *indirectamente* las secreciones bronquiales mediante el reflejo gastro-pulmonar. Entre ellas podemos citar a la *Polygala senega* L y *Primula veris* L.

***Polygala senega* L (polígola)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/59003943@N00/7200307220>

La actividad expectorante de *Polygala senega* L (Fam. Polygalaceae) es debida a la presencia de saponinas entre sus constituyentes las cuales producen una irritación local en la mucosa de la garganta y tracto digestivo que incrementa la secreción bronquial por reflejo. Esto trae como resultado que la mucosidad se vaya diluyendo, reduciendo su viscosidad y facilitando la expectoración (Reynolds y Parfil, 1996). Estas saponinas no son capaces de ser absorbidas; sin embargo, su acción local sobre la mucosa gástrica puede provocar en los pacientes que las consumen náuseas y vómitos. Se debe tener precaución con el uso en pacientes con problemas de absorción y está contraindicada en pacientes con úlceras o inflamación gastrointestinal (Capasso y col. 2016).

***Primula veris* L. (primula o primavera)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/108116588@N03/40510939323>

El contenido de saponinas del tipo primulasaponina I y primulasaponina II en la raíz de la *Primula veris* L (Fam Primulaceae) le confieren acción expectorante indirecta. Sin embargo, son

escasos los estudios preclínicos y clínicos que avalen el uso de esta planta medicinal para patologías respiratorias con síntomas de tos (Silveira y col 2020). Se consume comúnmente como una infusión al 5%, aunque se recomienda preferencialmente utilizar preparaciones comerciales con composición definida. Dosis mayores a la recomendada pueden producir alteraciones gastrointestinales en los pacientes. Por otro lado, se debe evitar su uso en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (Řehulková, 2001).

Expectorantes directos

Los *expectorantes directos* contienen aceites esenciales que se absorben luego de su administración oral y son excretados parcialmente por vía pulmonar. En el pulmón, estos aceites estimulan a las células glandulares serosas bronquiales, suprimen la actividad de las glándulas mucosas del epitelio, reducen la tensión superficial y mejoran la actividad mucociliar. El aceite de *Eucalyptus globulus* (descrito previamente en este capítulo), la esencia de *Pinus sylvestris* y la de *Melaleuca viridiflora* constituyen los principales preparados a base de plantas medicinales utilizadas con este fin.

Esencia de pino



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/32005048@N06/3048926067>

El aceite de *Pinus sylvestris* (Fam Pinaceae), compuesto por el 80% de hidrocarburos monoterpénicos que incluyen al pineno y canfeno, posee propiedades antisépticas y secretolíticas. Sin embargo, debido a que puede producir broncoespasmos en pacientes sensibles, su uso debe evitarse en pacientes con asma bronquial. Por otra parte la esencia obtenida de las hojas aciculares y ramas de pino, contiene alrededor del 4% de ésteres calculados como aceto de bornilo, el que es recomendado para su uso vía inhalatoria en el tratamiento de flema bronquial (Capasso y col. 2016). Se debe tener especial precaución con la resina de trementina presente en varias especies de pináceas debido a que se han reportado signos de intoxicación cuando es aplicada de forma tópica en una gran superficie. Además, las preparaciones a base de aceite de *Pinus sylvestris* están contraindicadas en pacientes con

sensibilidad a los aceites esenciales y en cuadros inflamatorios agudos del tracto respiratorio (Waizel y Waizel, 2005).

Esencia de *Melaleuca viridiflora* (esencia de naouli)



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/62938898@N00/5210953935>

Esta esencia obtenida por destilación al vapor de las hojas de *Melaleuca viridiflora* Sol. (Familia Myrtaceae) es popularmente conocida como esencia de naouli. La misma contiene 1.8-cineol, terpineol, limoneno, aldehídos y compuestos sulfurados. Está indicada para disminuir la viscosidad del mucus y la inflamación bronquial debido a que reduce la expresión del NF-κB. También posee actividad antibacteriana demostrada (Amaral-Machado y col. 2020). Para uso externo puede utilizarse el aceite al 10-30% o en solución al 2-5% en forma de gotas nasales. Esta forma de administración está contraindicada en niños mientras que el uso interno puede ocasionar efectos adversos gastrointestinales por lo que no se aconseja su uso en pacientes con inflamación del tracto digestivo o enfermedad hepática grave (Capasso y col. 2016).

Fitoterapia del asma bronquial

El asma es una enfermedad crónica de las vías respiratorias caracterizada por el estrechamiento episódico de los bronquios, eosinofilia, hipersensibilidad, hipersecreción e inflamación bronquial. La liberación de innumerables mediadores de la inflamación al espacio intersticial que influyen en el crecimiento y la función de las células de la pared de las vías respiratorias es la principal causa de esta enfermedad. Entre éstos mediadores podemos destacar la acción de las interleuquinas 5 (IL-5) y 13 (IL-13), mientras que IL-5 es responsable del crecimiento, diferenciación, reclutamiento y activación de los eosinófilos, la IL-13 promueve el proceso inflamatorio agudo por favorecer la diferenciación de las células T y la producción de IgE a partir de las células B.

En la figura 2 se esquematizan las etapas de la inflamación de las vías respiratorias producidas en el asma.

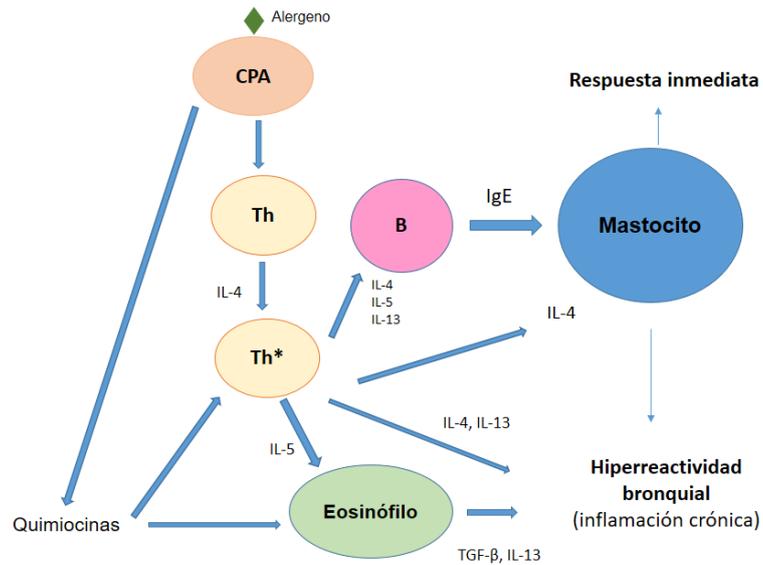


Figura 2: Esquema de los mecanismos involucrados en la patogenia del asma con origen alérgico (adaptado de Florez J, 2014). Referencias: CPA: célula presentadora de antígenos, Th: linfocitos T cooperadores, Th*: linfocitos T cooperadores activados, B: Linfocitos B.

En la actualidad, los tratamientos farmacológicos más utilizados en el asma han tenido su origen en plantas medicinales. Entre ellos podemos citar: los agonistas β 2-adrenérgicos, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas colinérgicos y los inhibidores de la desgranulación.

Ephedra sinica* (efedra de China) – *Ephedra sp



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/33037982@N04/14242939787>

Los componentes activos de las especies de *Ephedra* (Fam Ephedraeaceae) son la (-)-efedrina y la (+)-pseudoefedrina. La efedrina es una amina indirecta que provoca la liberación de noradrenalina desde la terminal nerviosa al espacio sináptico. Adicionalmente, activa directamente los receptores adrenérgicos. Su acción sobre los receptores α_1 - adrenérgicos produce vasoconstricción por lo que es muy efectiva como descongestivo nasal. Además, provoca broncodilatación por activación de los receptores β_2 -adrenérgicos presentes en el músculo liso bronquial, aumenta la actividad ciliar y fluidifica el mucus mejorando los episodios asmáticos tanto por su acción espasmolítica como expectorante. La pseudoefedrina por su parte es menos activa que la efedrina y posee mayor selectividad por los receptores α que por los β -adrenérgicos, por lo que su uso se limita casi exclusivamente a la congestión nasal (Goodman y Gillman, 2016). Estudios preclínicos mostraron que la decocción de *Ephedra sp* inhibió el recuento de eosinófilos, los niveles de IL-4 e IL-17 y aumentó los niveles de IFN- γ en un modelo de asma inducido por ovoalbúmina en ratones (Ma y col. 2014). Si bien no hay estudios clínicos que muestren su eficacia en el tratamiento del asma, el uso de preparados con efedra en la medicina popular como antiasmático es amplio. Su actividad como amina de acción indirecta produce efectos a nivel cardiovascular y a nivel del sistema nervioso central motivo por el cual la prescripción médica de estas sustancias es controlada y en la actualidad ha sido reemplazada por otras drogas broncodilatadoras agonistas selectivas de los receptores β_2 - adrenérgico como el salbutamol (Garbis, 2007). La seguridad clínica de las preparaciones de efedra y de su componente activo efedrina fueron evaluadas en un estudio clínico doble ciego y randomizado, donde no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos a causa del uso de esta planta medicinal (Odaguchi y col. 2018). Entre los efectos adversos a dosis terapéuticas se observa insomnio, irritabilidad, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y taquicardia. Además, debido a la posible aparición de taquifilaxia, es recomendable que la administración sea por períodos cortos de tiempo (Capasso y col. 2016).

***Ginkgo biloba* L. (ginkgo)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/32454422@N00/6377232489>

El *Ginkgo biloba* L. (Fam Ginkgoaceae) es un árbol originario de China, ampliamente utilizado en la medicina oriental durante miles de años por sus múltiples propiedades medicinales. En este párrafo nos centraremos específicamente en sus propiedades antiasmáticas. La parte utilizada en terapéutica son sus hojas cuyos principales componentes son: los flavonoides como quercetina, kaempferol e isoramnetina, los diterpenos (ginkgólidos A, B, C, J y M) y sequiterpenos entre los que se encuentra la bilobalida. El ginkgólido B es el principal componente activo de los extractos de ginkgo frente a cuadros asmáticos debido a que es un inhibidor del factor de activación plaquetario (PAF), importante mediador del asma (Hu y col. 2000). Además, estudios en células madres de ratones mostró que el ginkólido induce la apoptosis de células proinflamatorias mediante la activación de la vía de la JNK y p21 (Lenoir y col. 2005). Adicionalmente, se demostró una disminución marcada de la hipersecreción de mucus en el tejido pulmonar inducido por ovoalbúmina en ratones vía la regulación de la vía de las MAP quinasas (Chu y col. 2011). Conjuntamente estos resultados sugieren que el ginkólido B puede ser utilizado para el tratamiento del asma bronquial. Los flavonoides presentes en las hojas de ginkgo sinergizan la acción antiasmática del ginkgólido B dado que potencian la broncodilatación por bloquear los canales de calcio del músculo liso bronquial (Capasso y col. 2016). Por otra parte, pacientes asmáticos tratados con preparados alcohólicos de ginkgo durante 8 semanas aumentaron el volumen espiratorio forzado comparado con aquellos pacientes tratados con placebo (Huntley y Erns, 2000). Estudios clínicos muestran que los preparados a base de ginkgo son bien tolerados. Sin embargo, debido a su acción inhibitoria del PAF pueden presentarse aisladamente un aumento en el tiempo de sangrado, por lo que debe considerarse la posible potenciación del efecto de fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. ellas preparaciones de *Ginkgo biloba* deben utilizarse con precaución durante el embarazo (especialmente durante el parto) y durante la lactancia por su acción sobre el PAF (Dugoua y col. 2006).

***Drosera rotundifolia* L. (rocío de sol)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/44096805@N07/10056876924>

Las raíces y las partes aéreas de *Drosera rotundifolia* L. (Familia Droseraceae) han sido utilizadas tradicionalmente para el tratamiento de desórdenes respiratorios como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Entre sus principales componentes se encuentran los flavonoides kaempferol, miricetina, quercetina e hiperósido, quinonas y ácidos. Los efectos espasmolíticos de esta planta medicinal han sido probados en diferentes modelos experimentales. En este aspecto, los extractos etanólico y acuoso de *D. rotundifolia* produjeron un efecto antiespasmódico posiblemente al afectar un sitio de unión alostérico de los receptores muscarínicos M_3 en ileon aislado de cobayo. Debido a la similitud en los mecanismos contráctiles con el músculo liso bronquial, se infiere que parte de los efectos antiasmáticos de esta planta medicinal son debidos a su efecto broncodilatador (Krenn y col. 2004). *Drosera mdagascariensis*, otra especie de *Drosera*, también utilizada popularmente para el tratamiento del asma, indujo un efecto espasmolítico mediante el bloqueo de receptores colinérgicos M_3 y receptores de histamina H_1 en ileon aislado de cobayos. Por otra parte, afectó la vía contráctil mediada por prostaglandinas en preparados de tráquea de cobayo aislada (Melzig y col. 2001). Estudios *in vitro* demostraron que ambas especies de *Drosera* inhiben la elastasa de neutrófilos humanos, una de las principales proteasas secretadas por los neutrófilos en el espacio alveolar en el desarrollo de enfermedades pulmonares inflamatorias. Los flavonoides presentes en estos extractos contribuyen a esta actividad, mientras que la naftoquinona no parece ser responsable de ese efecto dado que no mostró efectividad cuando se la probó como componente aislado en el modelo experimental utilizado (Melzig y col. 2001; Krenn y col. 2004).

Con el objetivo de profundizar el mecanismo por el cual los extractos de *Drosera rotundifolia* son efectivos en el tratamiento de las enfermedades respiratorias, se evaluaron sus funciones biológica en estudios *in vitro*. La adición de extracto etanólico de *D. rotundifolia* al cultivo de células epiteliales bronquiales reguló la expresión de un conjunto de genes complejos que pueden afectar potencialmente a diferentes capas de la mucosa bronquial sin afectar su viabilidad (Arruda-Silva y col. 2021). Resultados que refuerzan su uso como antiasmática.

***Cecropia pachystachya* L. (ambay)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/43256055@N03/10872700416>

Cecropia pachystachya L. (Familia: Moráceas – Cecropiáceas) también conocido como “ambay” es un árbol que crece en Sudamérica, generalmente en Paraguay, Brasil y el noroeste de Argentina. Sus hojas y brotes secos son popularmente utilizados en tratamiento de enfermedades respiratorias como antitusivo, expectorante y antiasmático. Además, se utiliza tradicionalmente como diurético, hipoglucemiante, antiinflamatorio y antipirético (Rivera-Mondragón y col. 2017). En este capítulo nos centraremos en su uso para trastornos del sistema respiratorio. Si bien los estudios son escasos, se ha mostrado que las infusiones de ambay al 5 % producen inhibición de las terminaciones vagales en el bronquio induciendo broncodilatación, con aumento de la amplitud de los movimientos respiratorios al inicio del tratamiento (Domínguez y Soto, 1925). Este efecto ha sido adjudicado posteriormente a la presencia de isovitexina entre sus flavonoides, la cual posee propiedades espasmolítica (Souza Brito, 1996), sugiriendo que su efecto antiasmático es justamente por su propiedades relajante del músculo liso bronquial. A las dosis utilizadas tradicionalmente no presenta efectos adversos graves, sin embargo en estudios preclínicos se mostró que puede producir hipotensión, taquicardia y sedación (Consolini y Migliori, 2005, Consolini y col. 2006). No se aconseja su uso en embarazo y lactancia debido a la ausencia de datos clínicos que avalen su seguridad. Además, debido a sus efectos cardiotónicos su uso está contraindicado en paciente tratados con digoxina (Domínguez Soto, 1925).

Referencias

- Alani, B.; Zare, M. ; Noureddini, M. (2015). Bronchodilatory and B-adrenergic effects of methanolic and aqueous extracts of *Althaea* root on isolated tracheobronchial smooth rat muscle. *Advanced Biomedical Research*, 4(1), 78.
- Amaral-Machado, L.; Oliveira, W.N.; Moreira-Oliveira, S.S.; Pereira, D.T.; Alencar, É.N.; Tsapis, N.; Egito, E.S.T. (2020). Use of Natural Products in Asthma Treatment. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1021258.
- Arruda-Silva, F.; Bellavite, P.; Marzotto, M. (2021). Low-dose *Drosera rotundifolia* induces gene expression changes in 16HBE human bronchial epithelial cells. *Scientific reports*,. 11, 2356.
- Barnes, L.A.; Leach, M.; Anheyer, D.; Brown, D.; Carè, J.; Lauche, R.; Medina, D.N.; Pinder, T.; Bugarcic, A.; Steel, A. (2020). The effects of *Hedera helix* on viral respiratory infections in humans: A rapid review. *Advances in Integrative Medicine*, 7(4), 222-226.
- Blumenthal, M. (2003) *The ABC Clinical Guide to Herbs*. Austin: American Botanical Council.
- Boskabady, M.H.; Ramazani-Assari, M. (2001). Relaxant effect of *Pimpinella anisum* on isolated guinea pig tracheal chains and its possible mechanism(s). *Journal of Ethnopharmacology*, 74(1), 83-88.
- Brezáni, V.; Leláková, V.; Hassan, S.T.S.; Berchová-Bímová, K.; Nový, P.; Klouček, P.; Maršík, P.; Dall'Acqua, S.; Hošek, J.; Šmejkal, K. (2018). Anti-Infectivity against Herpes Simplex Virus

- and Selected Microbes and Anti-Inflammatory Activities of Compounds Isolated from *Eucalyptus globulus* Labill. *Viruses*, 10(7), 360.
- Capasso, F.; Grandolini, G.; Izzo, A.A. (2006). *Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali*. Italia: Springer-Verlag.
- Casati, A.; Sedefov, R.; Pfeiffer-Gerschel, T. (2012). Misuse of Medicines in the European Union: A Systematic Review of the Literature. *European Addiction Research*, 18, 228–245.
- Chu, X.; Ci, X.; He, J.; Wei, M.; Yang, X.; Cao, Q.; Li, H.; Guan, S.; Deng, Y.; Pang, D.; Deng, X. (2011). A Novel Anti-Inflammatory Role for Ginkgolide B in Asthma via Inhibition of the ERK/MAPK Signaling Pathway. *Molecules*, 16(9), 7634–7648.
- Consolini, A.E.; Migliori, G.N. (2005). Cardiovascular effects of the South American medicinal plant *Cecropia pachystachya* (ambay) on rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 96(3), 417-422.
- Consolini, A.E.; Ragone, M.I.; Migliori, G.N.; Conforti, P.; Volonté, M.G. (2006). Cardiotonic and sedative effects of *Cecropia pachystachya* Mart. (ambay) on isolated rat hearts and conscious mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 106(1), 90-96.
- Domínguez, J.A.; Soto, M. (1925). Monografías farmacológicas argentinas: el ambay. *Trabajos del Instituto de Botánica y Farmacología*. 43, 1-47.
- Dugoua, J.J.; Mills, E.; Perri, D.; Koren, G. (2006). Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 13(3), e277-84.
- Engler, H.; Szelenyi, I. (1984). Tracheal Phenol Red Secretion, a New Method for Screening Mucosecretolytic Compounds. *Journal of Pharmacological Methods*, 11(3), 151-157.
- Fawzy, G.; Younes, K.; Waked, E.; Mahmoud, H. (2018). Anti-inflammatory, Antinociceptive and Nephroprotective activities of *Tilia cordata* and Isolation of Bioactive Compounds. *Journal of Materials and Environmental Science*, 9, 1908–1914.
- Fink, C.; Müller, J., Kelber, O.; Nieber, K.; Kraft, K. (2017). Dry cough associated with pharyngeal irritation: Survey on *Althaea officinalis* L. *Planta Medica International Open*, 4, We–SL-02.
- Fitsiou, L.; Tzakou, O.; Hancianu, M.; Poiata, A. (2007). Volatile Constituents and Antimicrobial Activity of *Tilia tomentosa* Moench and *Tilia cordata* Miller Oils. *Journal of Essential Oil Research*, 19, 183–185.
- Garbis, H. (2007). Antiasthmatic and cough medication. En: Schaefer C., Peters P., Miller R.K. (Eds). *Drugs during Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment* (pp. 63–77). London, UK: Elsevier.
- García-González, J.J.; Bartolomé-Zavala, B.; Fernández-Meléndez, S.; Barceló-Muñoz, J.M.; Miranda Páez, A.; Carmona-Bueno, M.J.; Vega-Chicote; J.M., Negro Carrasco, M.A.; Godoy, A.; Pamies Espinosa, R (2002). Occupational rhinoconjunctivitis and food allergy because of aniseed sensitization. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 88(5), 518-22.
- Goodman & Gilman (2014). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. XII Edición. México: Interamericana.

- Hong, E.H.; Song, J.H.; Shim, A.; Lee, B.R.; Kwon, B.E.; Song, H.H.; Kim, Y.J.; Chang, S.Y., Jeong, H.G.; Kim, J.G.; Seo, S.U.; Kim, H.; Kwon, Y.; Ko, H.J. (2015). Coadministration of *Hedera helix* L. Extract Enabled Mice to Overcome Insufficient Protection against Influenza A/PR/8 Virus Infection under Suboptimal Treatment with Oseltamivir. *PLoS One*. 10(6), e0131089.
- Horváth, G.; Ács, K. (2015). Essential oils in the treatment of respiratory tract diseases highlighting their role in bacterial infections and their anti-inflammatory action: a review. *Flavour and Fragrance Journal*, 30(5), 331–341.
- Hu, L.; Chen, Z.; Xie, Y.; Jiang, Y.; Zhen, H. (2000) Alkyl and alkoxy carbonyl derivatives of ginkgolide B: synthesis and biological evaluation of PAF inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8(6), 1515-21.
- Huntley, A.; Ernst, E. (2000). Herbal medicines for asthma: a systematic review. *Thorax*, 55, 925-929.
- Kehrl, W.; Sonnemann, U.; Dethlefsen, U. (2004). Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope*, 114(4), 738-742.
- Kianitalaei, A.; Feyzabadi, Z.; Hamed, S.; Qaraaty, M. J. (2019). *Althaea officinalis* in Traditional Medicine and modern phytotherapy. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*. 9, 154–161.
- Kim, M.H.; Park, S.J.; Yang, W.M. (2021). Inhalation of Essential Oil from *Mentha piperita* Ameliorates PM10-Exposed Asthma by Targeting IL-6/JAK2/STAT3 Pathway Based on a Network Pharmacological Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*, 14(1), 2.
- Kowalski, R.; Baj, T.; Kalwa, K.; Kowlaska, G. y Sujka, M. (2017). Essential Oil Composition of *Tilia cordata* Flowers. *Journal of essential oil-bearing plants*, 20(4), 1137-1142
- Krenn, L.; Beyer, G.; Pertz H. H., Karall, E.; Kremser, M.; Galambosi, B.; Melzig M.F. (2004). In vitro antispasmodic and anti-inflammatory effects of *Drosera rotundifolia*. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. 54(7), 402–405.
- Kruttschnitt, E.; Wegener, T.; Zahner, C.; Henzen-Bücking, S. (2020). Assessment of the Efficacy and Safety of Ivy Leaf (*Hedera helix*) Cough Syrup Compared with Acetylcysteine in Adults and Children with Acute Bronchitis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1910656.
- Lenoir, M.; Muntaner, O.; Pedruzzi, E.; Roch-Arveiller, M.; Tissot, M.; Drieu, K.; Périanin, A. (2005). Ginkgolide B stimulates signaling events in neutrophils and primes defense activities. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 335(4), 1149-54.
- Ma, C.H.; Ma, Z.Q.; Fu, Q.; Ma, S.P. (2014). Ma Huang Tang ameliorates asthma through modulation of Th1/Th2 cytokines and inhibition of Th17 cells in ovalbumin-sensitized mice. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12(5), 361-366.

- Melzig, M.F.; Pertz, H.H.; Krenn, L. (2001) Anti-inflammatory and spasmolytic activity of extracts from *Droserae Herba*. *Phytomedicine*. 8(3), 225-229.
- Micucci, M.; Protti, M.; Aldini, R.; Frosini, M.; Corazza, I.; Marzetti, C.; Mattioli, L.B.; Tocci, G.; Chiarini, A.; Mercolini, L.; Budriesi, R. (2020). *Thymus vulgaris* L. Essential Oil Solid Formulation: Chemical Profile and Spasmolytic and Antimicrobial Effects. *Biomolecules*. 10(6), 860.
- Nosalova, G.; Sutovska, M.; Mokry, J.; Kardosova, A.; Capek, P.; Khan, M.T.H. (2005). Efficacy of herbal substances according to cough reflex. *Minerva Biotechnology*, 17, 141–150.
- Odaguchi, H.; Sekine, M.; Hyuga, S.; Hanawa, T.; Hoshi, K.; Sasaki, Y.; Aso, M.; Yang, J.; Hyuga, M.; Kobayashi, Y.; Hakamatsuka, T.; Goda, Y.; Yuji Kumagai, Y. (2018). A Double-Blind, Randomized, Crossover Comparative Study for Evaluating the Clinical Safety of Ephedrine Alkaloids-Free Ephedra Herb Extract (EFE). *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 4625358.
- Paheerathan, V. (2019). Therapeutic validity of *Pimpinellaanisum* on iraippu noi (bronchial asthma). *International Journal Complementary and Alternative Medicine*, 12, 179–18.
- Rehman, S.U.; Kim, I.S.; Choi, M.S.; Kim, S.H., Zhang, Y.; Yoo, H.H. (2017) Time-dependent Inhibition of CYP2C8 and CYP2C19 by *Hedera helix* Extracts, A Traditional Respiratory Herbal Medicine. *Molecules*, 22(7), 1241.
- Řehulková, O. (2001). Interactions of warfarin. *BioMed. Papers*, 145, 27–38.
- Reynolds, J.E.F.; Parfitt, K. (1996). *Martindale -The extra pharmacopoeia*. London: Pharmaceutical Press.
- Rim, E.; Díaz-Lanza; A.M.; Ollivier, E.; Balansard, G.; Faure, R.; Babadjamian, A. (2004). Triterpenoid Saponins from the Leaves of *Hedera helix*. *Journal of Natural Products*, 54(1).
- Rivera-Mondragón, A.; Ortíz, O.O.; Bijttebier, S.; Vlietinck, A.; Apers, S.; Pieters, L.; Caballero-George, C. (2017). Selection of chemical markers for the quality control of medicinal plants of the genus *Cecropia*. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1500–1512.
- Rouhi, H.; Ganji, F. (2007). Effect of *Althaea officinalis* on cough associated with ACE inhibitors. *Pakistan Journal of Nutrition*, 6, 256–258.
- Ruiz, M. (2006). Evaluación del efecto antitusígeno de los extractos acuosos e hidroalcohólico de las hojas y flores de *Malva sylvestris* L. “malva” en cobayos. (Tesis de grado). Ayacucho – Perú. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH.
- Schaefer, A.; Kehr, M.S.; Giannetti, B.M.; Bulitta, M.; Staiger, C. (2016). A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575 ®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. *Pharmazie*. 71(9), 504-509.
- Silveira, D.; Prieto-Garcia, J.M.; Boylan, F.; Estrada, O.; Fonseca-Bazzo, M.; Jamal, C.M.; Oliveira Magalhães, P.; Oliveira Pereira, E.; Tomczyk, M.; Heinrich, M.(2020). COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy? *Frontiers in Pharmacology*, 11, 581840.

- Song, M.R.; Kim, E.K. (2014). Effects of eucalyptus aroma therapy on the allergic rhinitis of university students. *Journal of Korean Biological Nursing Science*, 16, 300–308.
- Souza Brito, A.R.M. (1996). How to study the pharmacology of medicinal plants in underdeveloped countries. *Journal of Ethnopharmacology*, 54,131-138
- Waizel, B.J.; Waizel, H.S. (2005). Algunas plantas utilizadas popularmente en el tratamiento de enfermedades respiratorias. Parte I. *Otorrinolaringología*. 50(4),76-87.
- Wang, D.; Wang, S.; Chen, X.; Xu, X.; Zhu, J.; Nie, L.; Long, X. (2012). Antitussive, expectorant and anti-inflammatory activities of four alkaloids isolated from Bulbus of *Fritillaria wabuensis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 139(1), 189-193
- Zobel, A.M.; Wang, J.; March, R.E.; Brown, S.A. (1991). Identification of eight coumarins occurring with psoralen, xanthotoxin, and bergapten on leaf surfaces. *Journal of Chemical Ecology*, 17(9), 1859-1870.