



**FACULTAD DE FARMACIA**

**Grado en Farmacia**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Departamento de Farmacología**

**“ACEITES ESENCIALES EN PATOLOGÍAS INFLAMATORIAS”**

**CURSO 2019/2020**

Revisión bibliográfica

AUTOR: Susana Gómez Berenguer

TUTORA: Marina Sánchez Hidalgo



## **Resumen**

**Antecedentes:** Desde hace varios años, el uso de plantas medicinales ha sufrido un incremento notable, cuya actividad y propiedades han sido contrastada por varios autores.

Por otro lado, la población aumenta su esperanza de vida en los últimos años, hecho que genera la acusación de enfermedades crónicas, muchas de las cuáles pueden ser acompañadas de inflamación, de manera que podrían limitar nuestra vida diaria siendo esto último cada vez más común el tratamiento con analgésicos y/o antiinflamatorios.

**Objetivo:** El propósito del presente trabajo, es realizar una búsqueda exhaustiva de las moléculas contenidas en los aceites esenciales presentes en diversas plantas que presenten propiedades antiinflamatorias, así como contrastar la información de su actividad y comprobar que la utilización de dichos aceites puede ser una terapia alternativa a otros tratamientos ya existentes.

**Metodología:** Las bases de datos científicas empleadas fueron: Medline Plus, Pubmed, PubChem, Catálogo Fama de la Universidad de Sevilla. Se recurrió a la consulta en guías de aromaterapia, así como en libros relacionados.

**Resultados:** Se recopilaron un total de 31 plantas y se localizaron sus aceites esenciales que se sometieron a su estudio detallado. De esta manera, 11 moléculas aromáticas contaban con actividad contrastada por varios autores. Estas moléculas habían sido estudiadas en modelos *in vitro* e *in vivo*, la mayoría de las cuáles concluían resultados prometedores, cuya actividad es equiparable en algunos casos a algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Todas demostraron ejercer una disminución significativa de los niveles de las citocinas proinflamatorias siendo este el responsable de su principal actividad.

**Conclusión:** Los aceites esenciales son ampliamente utilizados, algunos de los cuáles no se encuentran con comprobación de su utilidad, otros, sin embargo, poseen compuestos aromáticos que han sido estudiados y presentan resultados prometedores, pudiendo ser utilizados en un futuro en la fabricación de fármacos con potencial equiparable a algunos AINES.

**Palabras clave:** Aceites esenciales, AINE, *in vitro*, *in vivo*, Inflamación.



**Abreviaturas**

- ACTH: Corticotropina
- AINE: Antiinflamatorio no esteroideo
- AMPc: Adenosin monofosfato cíclico
- Ab 25-35: Péptido beta amiloide
- BHE: Barrera hematoencefálica
- COX: Ciclooxygenasa
- CFA: Agente espumado químico
- DHA: Ácido docohexanoico
- DSS: Sulfato sódico-dextrano
- GSH-Px: Glutation peroxidasa
- Gpx: Glutation peroxidasa
- EPA: Ácido eicosapentanoico
- ERK: Señal extracelular regulador de kinasas.
- i.g: Intragástrica
- i.m: Intramuscular
- i.p: Intraperitoneal
- i.v: intravenosa
- IL: Interleuquinas
- INF: Interferón
- iNOS: Inductor de la óxido nítrico sintasa
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- LOX: Lipooxygenasa
- MCP1: Proteína quimiotáctica de macrófagos
- MIP-1b: Proteína inflamación de macrófagos
- MOG: Glicoproteína oligodendrocitos de mielina
- MAPK: Proteincinasa de activación mitogénica
- Nf-kb: Factor de transcripción nuclear kappa b
- NK: Natural killer
- NO: Óxido nítrico
- OVA: Ovalbúmina
- PPAR: Receptor activado por el proliferador de peroxisomas
- PEG: Prostaglandina
- PLP: Lipoproteinlipasa
- PMN: Polimorfonucleados
- PBS: Tampón fosfato salino
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- ROS: Especies reactivas de oxígeno
- S.c: Subcutánea
- SII: Síndrome inflamatorio intestinal
- SiRNA: ARN pequeño de interferencia
- SNC: Sistema Nervioso Central
- SOD: Superóxido dismutasa
- STZ: Streptozocina
- STAT3: Traductor de señal y activador de transcripción 3
- TEM: Células T de memoria efectoras
- Th: linfocitos T helper
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- TPA: 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato
- TL: Receptor tipo toll-like
- VCAM-1\_ Proteína de adhesión celular vascular 1.



**ÍNDICE**

<b>1. Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 El proceso inflamatorio .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1.1 Factores desencadenantes de la respuesta inflamatoria .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1.2 Abordaje terapéutico en el proceso inflamatorio .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2 ¿Qué son los aceites esenciales? .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.1 Generalidades .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.2 Propiedades terapéuticas de los aceites esenciales .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Justificación y objetivo .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Metodología .....</b>	<b>10</b>
<b>4. Resultados y discusión .....</b>	<b>12</b>
<b>4.1 Principales plantas con aceites esenciales antiinflamatorios .....</b>	<b>12</b>
<b>4.2 Aceites esenciales con propiedades antiinflamatoria .....</b>	<b>18</b>
<b>4.2.1 Linalool.....</b>	<b>18</b>
<b>4.2.2 Citronelol .....</b>	<b>19</b>
<b>4.2.3 Citral.....</b>	<b>19</b>
<b>4.2.4 Geraniol.....</b>	<b>21</b>
<b>4.2.5 Cineol/ Eucaliptol .....</b>	<b>22</b>
<b>4.2.6 <math>\beta</math>-Cariofileno.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2.7 <math>\alpha</math>-Bisabolol .....</b>	<b>24</b>
<b>4.2.8 Terpinen-4-ol .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2.9 Camazuleno.....</b>	<b>25</b>
<b>4.2.10 Eugenol .....</b>	<b>26</b>
<b>4.2.11 Salicilato de Metilo.....</b>	<b>27</b>
<b>5. Conclusiones .....</b>	<b>35</b>
<b>6. Bibliografía .....</b>	<b>35</b>



## **1. Introducción**

### **1.1 El proceso inflamatorio**

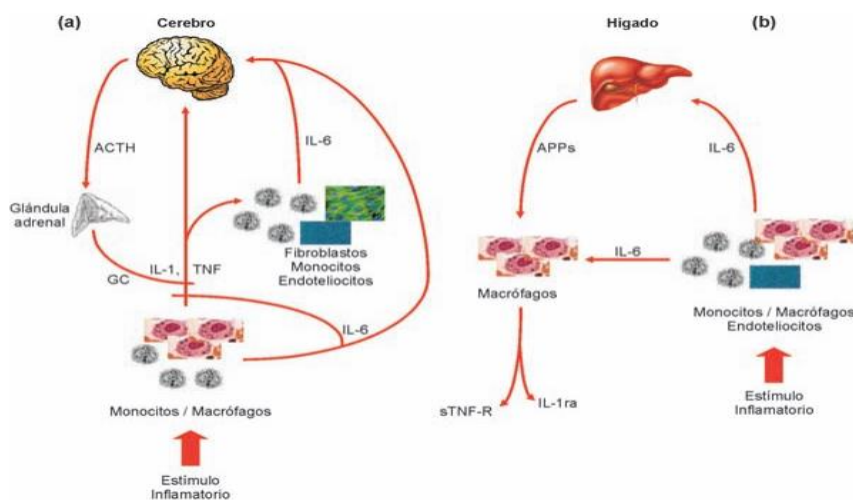
La inflamación es un proceso complejo, es una respuesta no específica ante la lesión tisular producida por un estímulo mecánico, químico o microbiano. Ante una agresión de cualquier etiología, se desencadena un proceso inflamatorio mediado por factores humorales y celulares, que intenta limitar y reparar la lesión producida (García de lorenzo y mateos et al., 2000). Es una respuesta humoral y celular rápida pero controlada, en la cual el complemento, las cininas, la coagulación y la cascada fibrinolítica son disparadas en conjunto con la activación de los macrófagos y las células endoteliales. Esta respuesta se considera benigna y adecuada siempre que esta se regule correctamente. Esta reacción tiene componentes que favorecen la inflamación o proinflamatorios, y componentes que frenan dicha respuesta o antiinflamatorios (Froldi et al., 1990).

La inflamación se esquematiza en 5 etapas fundamentales:

1. **Liberación de mediadores.** Se liberan moléculas que son liberadas o sintetizadas por el mastocito ante determinados estímulos. Cuando se produce una lesión directa de la célula por el agente agresivo, cuando una vez progresada la inflamación se acumulan C3a y C5a y estos actúan sobre la membrana y cuando el mastocito capta IgE se produce la activación del mastocito.
2. **Efectos de los mediadores.** Una vez liberadas, estas moléculas producen alteraciones vasculares y efectos quimiotácticos que favorecen la llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio. De manera global, estos mediadores conducen a un aumento del flujo sanguíneo, un aumento de la permeabilidad de los capilares para facilitar la salida de los elementos necesarios y se produce una atracción de elementos defensivos, como son los leucocitos al tejido. Algunos de los mediadores, además de cumplir la función proinflamatoria, estimulan las terminaciones nociceptivas para informarnos que existe un daño en la zona.
3. **Llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio.** La liberación de mediadores, actúan como moléculas proinflamatorias de señalización intercelular. Proceden en su mayor parte de la sangre, pero también de las zonas circundantes al foco. Acuden neutrófilos (lisis bacteriana), macrófagos (fagocitosis), eosinófilos (desactivación de sustancias extrañas), linfocitos (reacciones de rechazo y enfermedades autoinmunes, defensa ante un virus...) (Alonso, 2010).
4. **Regulación del proceso inflamatorio.** Como la mayor parte de las respuestas inmunes, el fenómeno inflamatorio también integra una serie de mecanismo inhibidores tendentes a finalizar o equilibrar el proceso.



5. **Reparación.** Fase constituida por fenómenos que van a determinar la reparación total o parcial de los tejidos dañados por el agente agresor o por la propia respuesta inflamatoria (García de lorenzo y mateos et al., 2000).



**Figura 1.** Esquema el cual engloba la acción inflamatoria desencadenada por los mediadores liberados por monocitos y macrófagos, así como la retroalimentación ocurrida durante el proceso que es llevada a cabo por el cerebro y el hígado. Tomada de (Gurruchaga, 1964)

En la **Figura 1**, podemos ver en el esquema **a)**, las citoquinas producidas por monocitos y macrófagos activados estimulan el cerebro que responde produciendo ACTH (hormona adrenocorticotropa o corticotropina), que induce la liberación de glucocorticoides desde la glándula adrenal, provocando la supresión de la producción de IL-1 y de TNF.

En el esquema **b)**, los IL-6 producidas por macrófagos y otras células activadas, inducen la síntesis hepática de unas proteínas llamadas APR, las cuales cooperan con IL-6 para inducir la producción de antagonistas del receptor de IL-1, y la liberación de receptores de TNF solubles. Estos, bloquean el efecto de los respectivos ligandos.

### **1.1.1 Factores desencadenantes de la respuesta inflamatoria**

Entre los factores que más interesantes que desencadenan una respuesta inflamatoria, al menos aquellos con los que más facilidad se puede incidir son:

- **Estrés psico-emocional:** Mediante el sistema endocrino y el sistema nervioso central, el estrés psicológico y emocional es productor de inflamación. En momentos de estrés nuestro cerebro libera sustancias que actúan como tóxicas para el propio organismo y este se defiende produciendo inflamación. Normalmente este proceso se da en personas muy sensibles o muy nerviosas, o en personas con un largo historial de estrés, donde los mecanismos normales de resistencia al estrés son superados, produciendo desajustes fisiológicos que producen procesos inflamatorios (Slavich et al., 2020).
- **Alteraciones inmunitarias,** como por ejemplo las respuestas de hipersensibilidad o las enfermedades autoinmunes; en estos casos es la propia respuesta inmunitaria la que induce la inflamación, que es la causa principal del daño celular. Aquí una alteración de los mecanismos fisiológicos normales del sistema inmune debido al estrés en la mayoría de los casos, provoca que este no reconozca como propios determinados tejidos del cuerpo atacándolos a través de la respuesta inflamatoria (Erum et al., 2019).
- **Estrés físico (calor, frío, rayos UV, presión)** las células del sistema inmune capaces de reconocer este estímulo como agresivo son los mastocitos. Estas células reaccionan al estrés



físico que se detecta en los tejidos liberando los mediadores químicos como son la histamina y la serotonina, estos mediadores activan a su vez a los otros agentes principales del proceso inflamatorio así como a las células endoteliales, iniciando todo el mecanismo de la inflamación (Especialistas en dermatología, 2020).

- **Agentes químicos** tanto de naturaleza endógena como exógena, los cuáles sirven como señales para el organismo que indican que este debe defenderse, ante ellas el organismo desarrolla un mecanismo de defensa en el cual están implicados varios sistemas y en última instancia lo hace a través de la inflamación.
- **Alteraciones vasculares** provocando que el organismo desencadene una respuesta inflamatoria e induzca la reparación.
- **Traumatismos y cuerpos extraños** que inducen inflamación para reparar los tejidos afectados.
- **Edad avanzada.** Con el paso de los años la capacidad de homeostasis del organismo disminuye, viéndose afectados los mecanismos de regulación del sistema endocrino y del sistema nervioso. Esto provoca una disminución de la respuesta ante los estímulos externos (Especialistas en dermatología, 2020).

### ***1.1.2 Abordaje terapéutico en el proceso inflamatorio***

Actualmente, para tratar la inflamación se recurre a un tratamiento pautado por un médico, que variará en función de la causa del problema, sin embargo, son empleados mayormente dos familias de fármacos: Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antiinflamatorios corticosteroides se utilizan para tratar la inflamación en el caso de que esta sea crónica o de mayor gravedad, como es el caso de las enfermedades autoinmunes (Tua Saúde, 2020).

Los AINE constituyen uno de los grupos de fármacos de mayor consumo en todo el mundo. En la mayoría de los países europeos el consumo se ha duplicado durante la primera década del siglo XXI.

Este gran consumo, sumado a la elevada iatrogenia (gastrointestinal, cardiovascular y renal) y a que muchos pacientes con este tratamiento son polimedicados y de edad avanzada, dibuja un panorama abonado a la aparición de muchos efectos adversos con un gran impacto sanitario y social (Madridejos Mora, 2012). Este hecho conduce al estudio de nuevas alternativas para el tratamiento de estas patologías.

Existen otros tratamientos, en este caso, no farmacoterapéuticos que están dirigidos a paliar los síntomas del afectado, entre ellos se encuentra la termoterapia, el tratamiento mediante frío, estimulación eléctrica, tracción, masajes, acupuntura...

Los terapeutas de rehabilitación suelen recomendar este tipo de terapias. La aplicación de frío puede contribuir a insensibilizar tejidos y aliviar espasmos musculares, así como reducir el rubor y la tumefacción de la zona afectada.

El calor aplicado en la zona contribuye a aumentar el flujo sanguíneo y proporciona flexibilidad al tejido conjuntivo, así se produce una disminución de la acumulación de líquido en los tejidos (Manual MSD, 2020).

## ***1.2 ¿Qué son los aceites esenciales?***

### ***1.2.1 Generalidades***

Es preciso tener una idea clara de lo que son los aceites esenciales y cómo son extraídos de la planta de origen.



Las esencias o aceites esenciales son una mezcla compleja de sustancias aromáticas responsable de las fragancias de las flores, además de poseer numerosas acciones farmacológicas. Por otro lado, es importante que sea diferenciado del concepto de aceite vegetal, el cual se define como un cuerpo graso obtenido por presión en frío de una planta oleaginosa o por maceración.

Para la planta tiene un especial interés, ya que su secreción protege frente a insectos, permite la adaptación frente al estrés hídrico y favorecen la polinización.

Estas sustancias son sintetizadas y segregadas por determinadas estructuras histológicas localizadas sobre o en la proximidad de la superficie de la planta. Además, pueden estar depositadas en tejidos específicos como en el caso de los pétalos de las rosas. Estas sustancias son segregadas principalmente por especies de familias destacadas como son las familias *Apiaceae* (*Umbelliferae*), *Asteraceae* (*Compositae*), *Cupressaceae*, *Hypericaceae* (*Guttiferae*), *Lamiaceae* (*Labiatae*), *Lauraceae*, *Leguminosae* (*Fabaceae*), *Liliaceae*, *Malvaceae*, *Myrtaceae*, *Oleaceae*, *Pinaceae*, *Rosaceae*, *Rutaceae* y *Zingiberaceae* (Pino, 2009).

En la siguiente tabla (**Tabla 1**) se recoge las principales partes de la planta donde se encuentran los aceites esenciales, agrupados por familias y un ejemplo de dicha familia

**Tabla 1.** Ubicación de los aceites esenciales en las plantas de las principales familias productoras de aceites esenciales (Pino, 2009).

<i>Ubicación</i>	<i>Familia</i>	<i>Ejemplo</i>
<b>Tubos esquizógenos</b>	Umbelliferae	Anís, hinojo
<b>Tubos oleíferos o vitas</b>	Lauraceae	Canela
<b>Canales lisígenos</b>	Pinaceae	Pino
<b>Canales esquizógenos</b>	Rutaceae	Ruda
<b>Células modificadas del parénquima</b>	Piperaceae	Pimienta
<b>Pelos glandulares</b>	Labiatae	Menta, Lavanda
<b>Glándulas</b>	Rutaceae	Cítricos

Los aceites esenciales son líquidos de escasa solubilidad en agua, pero bastante solubles en alcoholes y disolventes orgánicos. Son generalmente mezclas complejas de constituyentes muy variables, generalmente están presentes hidrocarburos mono- y sesquiterpénicos, así como derivados oxigenados biogenéticamente derivados de ellos. Otros constituyentes comunes son fenilpropanoides/ bencenoides por la vía del ácido shikímico y sus productos de biotransformación, así como otros productos provenientes de metabolismo de los ácidos grasos y aminoácidos. También pueden estar presentes compuestos nitrogenados y azufrados (Pino, 2009). La mayoría de los aceites esenciales son polimoleculares, ya que contienen 3-4 moléculas mayoritarias, un cierto número de moléculas minoritarias y, en ocasiones, centenares de moléculas diferentes que sólo están presente en trazas (Lopez, 2019). Debido a la heterogeneidad de sus componentes presentan distintas propiedades.

Los aceites esenciales suelen ser extraídos por métodos como la extracción en corriente de vapor, o destilación, expresión en frío de pericarpios, enflorado con grasas a temperatura ambiente o extracción con disolventes orgánicos a temperatura ambiente.

Aun así, estos aceites no son del todo inocuos ya que algunos pueden presentar una toxicidad específica por tener componentes que atraviesan la barrera hematoencefálica, afectando, por tanto, al sistema nervioso central. Por otro lado, es muy fácil la sobredosificación, por lo que se



pueden originar también efectos perjudiciales, aún en plantas con poco potencial tóxico (Usano-Aleman et al., 2014).

Las moléculas que los constituyen penetran con facilidad en nuestro organismo. Pueden ser utilizados por vía oral o cutánea, ya que tardan pocos minutos en alcanzar la circulación sanguínea, y por inhalación, ya que al ser moléculas volátiles llegan muy rápido al centro del sistema olfativo (Bakkali et al., 2008).

### ***1.2.2 Propiedades terapéuticas de los aceites esenciales***

Los efectos de los aceites esenciales sobre el organismo pueden clasificarse en terapéuticos y tóxicos dependiendo de la forma de administración, dosis y susceptibilidad del paciente.

Los aceites esenciales, en general, comparten ciertas propiedades terapéuticas que permiten sus usos como antisépticos, cicatrizantes, repelentes, antiinflamatorios... pero cada esencia destaca por alguna propiedad específica, la que va a depender de la interacción molecular de sus componentes (Bakkali et al., 2008).

Entre las acciones farmacológicas de los aceites esenciales las más destacables son las siguientes:

- Poder antiséptico: Esta acción antiséptica, que no antibiótica, se manifiesta frente a un gran número de bacterias patógenas, incluidas micosis y levaduras. Compuestos como el Citral, Geraniol, Linalol o timos muestran un poder antiséptico muy superior al del fenol.
- Propiedades irritantes: Utilizados por vía externa, productos como la esencia de trementina provocan un aumento de la microcirculación, rubefacción importante, sensación de calor y, en ciertos casos, anestésica local. Por vía interna, producen irritación a distintos niveles: estimulan las células del mucus y aumentan los movimientos de los cilios del árbol bronquial. De manera análoga, algunos aceites esenciales pueden, a nivel renal, producir vasodilatación y causar un efecto diurético (enebro).
- Acción espasmolítica y sedante: Algunos son eficaces en disminuir o suprimir los espasmos gastrointestinales. Frecuentemente intensifican la secreción gástrica, por lo que se han calificado de digestivos y estomáquicos. Asimismo, algunos aceites esenciales ejercen una acción neurosedante (lavanda, melisa, valeriana).
- Otras acciones: Ciertos aceites esenciales presentan un efecto colagogo y colerético (cúrcuma), otro manifiestan una acción antirreumática y antiinflamatoria, efectos principales sobre los que tratará el presente trabajo (Lopez, 2019).

## ***2. Justificación y objetivo***

Desde hace varios años, el uso de plantas que presentan propiedades medicinales ha sufrido un incremento notable, y cada vez, más personas recurren al uso de ellas para tratar diversas patologías o afecciones.

Cierto es que muchas plantas presentan aceites esenciales con infinidad de propiedades y usos, los cuales están comprobados y cuya información ha sido contrastada por varios autores.

Por otro lado, durante los últimos años, la población ha sufrido un aumento notable de la esperanza de vida lo que provoca un aumento de enfermedades y patologías crónicas. Es por ello por lo que las patologías crónicas se han convertido en un problema bastante preocupante para la población.



Muchas de estas patologías que son más acusadas en la actualidad cursan con dolor e inflamación, hecho que pudiera limitar nuestra actividad diaria, así como nuestra vida.

Cuando hablamos de dolor e inflamación asociado a patologías crónicas, asociamos estos dos términos a edad adulta/anciana, pero el problema reside en la precocidad de aparición de estas afecciones en edad temprana.

El tratamiento para dicha afección suelen ser analgésicos y/o antiinflamatorios que pueden causar problemas digestivos y presentan contraindicaciones con otros tratamientos frecuentes en personas de edad avanzada, es por ello por lo que, como farmacéuticos, es de vital importancia conocer alternativas a los AINE, como es el caso de los aceites esenciales.

Además, es importante conocer los efectos secundarios de los componentes de los aceites esenciales, ya que no por el hecho de provenir de la naturaleza no asegura su 100% de inocuidad. Es nuestro papel aconsejar e inculcar dichos conocimientos a los pacientes.

Por todo ello, el presente trabajo de fin de grado tiene la finalidad de recopilar información acerca de las moléculas contenidas en los aceites esenciales presentes en diversas plantas que presenten propiedades antiinflamatorias.

Ante la variedad de plantas que se consideran poseedoras de propiedades antiinflamatorias, nos centraremos en aquellas más comúnmente utilizadas, o más bien, que contengan moléculas cuya actividad antiinflamatoria esté contrastada.

Para ello, nos centraremos en primer lugar en las generalidades en la composición de los aceites esenciales contenidos en diferentes plantas, su principal indicación, profundizando en los estudios que revelen su posible acción antiinflamatoria. Se recurrirá a la recopilación de estudios en modelos preclínicos y clínicos que permitan revelar el mecanismo de acción responsable de estos efectos antiinflamatorios.

### **3. Metodología**

El presente trabajo bajo el título “Aceites esenciales en patologías inflamatorias” trata de una revisión bibliográfica realizada a partir de publicaciones, y en su defecto de páginas web relacionadas con el tema. Para ello, se realizaron búsquedas en artículos de acceso libre y gratuito para la Universidad de Sevilla.

La búsqueda comenzó en enero de 2020 hasta abril de 2020 usando en primer lugar palabras claves como “*essential oil*”, “*Generalities*”, “*inflammation*”, “*Procces*” “*prostaglandines*”, “*macrophages*”, en este caso solo publicaciones que fuesen revisiones, pero sin importar el año de publicación. Esta búsqueda se realizó en Pubmed para asegurar que los resultados fuesen de calidad, ya que es una base de datos producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. La búsqueda en PubMed utilizando combinaciones de estas palabras dieron resultados de más de 20000 resultados (23742 resultados). Como suplemento, se realizó una búsqueda en el Catálogo Fama de la Universidad de Sevilla utilizando palabras claves como “Fisiología” e “Inflamación”, obteniéndose así 3 resultados de utilidad.

Para realizar la segunda parte de la introducción, se realizó una búsqueda la biblioteca de la Universidad de Sevilla, utilizando el Catálogo Fama, utilizando como palabras clave “Aceites Esenciales” encontrándose un libro titulado “Aceites esenciales” de gran utilidad. Se procedió a realizar una búsqueda en Pubmed, filtrando en los últimos 15 años, mostrando solo revisiones bibliográficas y aquellas que fuesen de acceso libre, utilizando palabras clave como “*essentials oils*”, “*uses*” y “*plants*” obteniéndose así 34 resultados.



Realizada la introducción en la que se recoge información básica de estos aceites esenciales, así como premisas básicas a cerca del proceso inflamatorio, se procedió a localizar aquellas plantas que contengan aceites esenciales que traten con eficacia patologías que cursen con inflamación. Para ello, se realizó una búsqueda en el catálogo Fama y en Scribd, página web que permite la obtención de manuales y libros. Para ello se inició una búsqueda utilizando “Aceites esenciales”. Se recurrió también a la página “*Collège International d’Aromathérapie Dominique Baudoux*”, la que se encuentra en francés.

Se realizaron búsquedas en libros como: “Guía práctica de Aromaterapia familiar y científica. Mis 12 aceites esenciales preferidos en 100 fórmulas muy eficaces para 300 patologías” (Dominique Baudoux- Ed. Amyris), “Aceites esenciales quimiotipados” (Dominique Baudoux-M.L. Breda).

Con estas búsquedas se pudo localizar 31 plantas que actualmente son utilizadas para tratar inflamación, y se procedió al estudio de sus moléculas aromáticas contenidas en los aceites esenciales.

Para comprobar su acción inflamatoria, se comprobó cuál de ellos era responsable de la acción, realizando búsquedas en Pubmed utilizando como palabras clave el nombre de la molécula seguido de “*inflammation*”. A partir de estas búsquedas se localizaron un total de 11 moléculas cuya actividad antiinflamatoria había sido estudiada y contrastada.

A continuación, se realizó una búsqueda más exhaustiva profundizando dichas moléculas:

1. La primera búsqueda se centró en el “**Linalool**”. Se realizó una búsqueda utilizando “*linalool*” e “*inflammation*”. No se filtró la búsqueda. A continuación, se realizó una búsqueda posterior, filtrando publicaciones de los últimos 15 años, utilizando “*Lavandula*”, “*essential oil*” e “*inflammation*”. Utilizando “*linalool*” e “*inflammation*”, sin utilizar ningún tipo de filtro se obtuvieron 52 resultados. Utilizando otra palabra clave como “*in vitro*”, filtrando en los últimos 15 años se obtuvieron 15 resultados, los cuáles se procedió a su lectura, siendo totalmente útiles 7 artículos. Seguidamente, se realizó otra búsqueda en la que se incluyó la palabra clave “*in vivo*”, obteniéndose de esta manera, filtrando en los últimos 15 años, 10 resultados, los cuáles fueron estudiados con exhaustividad y se utilizaron 6 artículos relacionados.
2. Posteriormente, se buscó “**Citronellol**”, filtrando los últimos 15 años, utilizando también la palabra “*inflammation*”. De esta búsqueda se extrajo la palabra clave “*Lemon Grass*”, realizándose otra búsqueda utilizando, además, “*inflammation*” y “*essential oil*”.
3. La siguiente búsqueda se centró en “**Citral**”. En primer lugar, se realizó una búsqueda utilizando “*citral*” y “*chemical structure*”, filtrando en las publicaciones de los últimos 10 años se obtuvieron 349 resultados. A continuación, se pasó a comprobar cuales de estos artículos eran revisiones bibliográficas, obteniéndose así 7 resultados, de los cuales solo 1 resultó de utilidad. Seguidamente, se realizó una búsqueda en PubChem utilizando las palabras “*Citral*”, “*Geranial*” y “*Neral*”. Una vez recopilada la información básica, se realizaron búsquedas utilizando “*Citral*” e “*inflammation*”, filtrando en los últimos 10 años obteniéndose 29 resultados, siendo de utilidad 7 artículos en total.
4. A continuación “**Geraniol**”. En primer lugar, se realizó una búsqueda en PubChem, utilizando solo la palabra “*Geraniol*”. Para entrar en mayor detalle en sus propiedades antiinflamatorias se realizó una búsqueda en PubMed utilizando las palabras “*Geraniol*” e “*inflammation*”, filtrando los resultados de los últimos 10 años, obteniéndose de esta manera 31 resultados, los cuáles fueron procesados y resultaron ser útiles un total de 18 artículos.



5. Proseguimos con **“Cineol”**. En primer lugar, se realizó de manera sistemática, la búsqueda del compuesto químico en PubChem utilizando la palabra **“Eucalyptol”**. Una vez recopilada la información básica, se procedió a realizar una búsqueda en PubMed utilizando las palabras clave **“1,8-cineol”** e **“inflammation”**, filtrando en los últimos 10 años se obtuvieron 44 resultados. Si utilizamos **“Eucalyptol e “inflammation”** con el mismo filtro, se obtienen 33 resultados. Una vez procesados, 17 artículos fueron relevantes y de utilidad.
6. **“B-cariofileno”**. Se realizó la búsqueda en PubChem, así como en PubMed en la que se obtuvieron 78 resultados, filtrando en los últimos 10 años, de los cuáles solo fueron de utilidad 20 artículos.
7. **α-bisabolol**. 23 resultados en PubMed utilizando las palabras claves **“Alpha bisabolol”** e **“inflammation”**, de estos se realizó una segunda búsqueda utilizando las palabras **“Matricaria”** e **“inflammation”** obteniéndose 29 resultados. 10 artículos fueron utilizados y procesados.
8. **Terpinen-4-ol**. Se realizaron búsquedas en el PubMed utilizando en primer lugar **“Terpinen-4-ol”** e **“inflammation”**, obteniéndose únicamente 7 resultados, por lo que se procedió a realizar una segunda búsqueda utilizando **“tea tree”** and **“inflammation”** obteniéndose 20 resultados y por último **“Malaleuca oil”** and **“inflammation”** obteniéndose 48 resultados. Una vez procesados, solo 6 fueron seleccionados.
9. **Camazuleno**. Se realizaron búsquedas utilizando **“Chamazulene”** e **“inflammation”** (8 resultados), **“Chamazulene”** **“Matricaria”** **“Oil”** **“Inflammation”** (5), **“Matricaria”** e **“inflammation”** (53). Todos se procesaron y se obtuvieron un total de 13 artículos en total.
10. **Eugenol**. Mediante la búsqueda utilizando **“Eugenol”** e **“Inflammation”** filtrando los últimos 10 años se obtuvieron 122 resultados. Se procesaron y se comprobó que solo 15 fueron de utilidad, ya que, en este caso, hubo 7 resultados que no se pudo acceder al PDF ya que era de acceso limitado.
11. Por último, el más importante el **“Salicilato de metilo”**, tras una primera búsqueda encontramos que esta molécula se encuentra en grandes cantidades en **“Gaultheria Olorosa”**, por lo que se procede a realizar la búsqueda en PubMed, utilizando en este caso, solo **“Gaultheria”** e **“essential oil”**, se filtra la búsqueda a los últimos 15 años.

#### **4. Resultados y discusión**

##### **4.1 Principales plantas con aceites esenciales antiinflamatorios**

En la **Tabla 2** se reúnen aquellas plantas que son ampliamente utilizadas en patologías inflamatorias. Los aceites esenciales de estas plantas contienen moléculas aromáticas que son las responsables de la actividad. De esta información recopilada podemos concluir que los aceites esenciales se encuentran compuestos por gran variedad de moléculas que pueden ser sinérgicas entre sí y que, por ello, pueden presentar diversos usos (Lopez, 2019).

Algunos componentes son irritantes, es por ello por lo que se establece una clasificación de estos aceites según si es necesario su dilución para ser aplicados, así como si pueden ser administrados por vía oral. Aquellos aceites que no precisen dilución son seguros en niños, ya que no provocan irritación cutánea (EDQM, 2016).

Por precaución y prudencia extrema, se prohíbe el empleo de aceites esenciales en los primeros tres meses de embarazo. En el caso de que no presenten contraindicación, debe ser consultado, en cualquier caso, su uso con un profesional.



En algunos casos, puede ser administrado por vía cutánea en mujeres embarazadas y en menores de 6 años, pero nunca por vía oral, mientras que el resto de la población puede usarlo pautadamente de forma segura por esta vía.

Aquellos aceites que presenten salicilatos no pueden ser utilizados en aquellas personas que sean alérgicas a la aspirina, personas que se encuentren en tratamiento anticoagulante, así como en niños, por el conocido Síndrome de Reye.

Con respecto a la actividad antiinflamatoria, son seleccionadas aquellas moléculas aromáticas para comprobar que su acción ha sido comprobada en diferentes modelos de estudio, tanto in vitro como in vivo, ya que muchas plantas son utilizadas para usos de manera tradicional pero no cuentan con la correspondiente validación científica.

- ***Simbología:***



No requiere dilución. Adecuado su uso por vía tópica. Seguro en niños pequeños.



Diluirlo solo para poder ser aplicado.



Diluirlo solo al aplicarlo. Evitar luz prolongada o directa en las próximas 12 horas.



Diluir siempre. Solo podrá ser administrado a adultos.

- ***Código numérico:***

(1) Apropiado

(2) Recomendable

(3) y (4) Especialmente indicado.

***Tabla 2. Información básica de las principales plantas que contienen aceites esenciales utilizados en patologías que cursan con inflamación. Información recogida de (Gürbilek, 2013), (EDQM, 2016) y (Aceites esenciales quimiotipados, D.Baudoux).***



	Género y especie	Parte destilada	Moléculas aromáticas	Tópica	Aroma	Uso antiinflamatorio	Posología	Precauciones	Información de interés
Albahaca exótica	<i>Ocimum basilicum</i>	Sumidad florida	Chavicol, Linalol, Eugenol, Pineno y alcanfor			Calambres y contracciones (3), artritis, tendinitis, reumatismo (3), cefaleas (4), dismenorrea (4).	3 gotas+5 gotas de aceite vegetal. Puede aplicarse varias veces al día.	No menos de 6 años ni embarazadas. Puede irritar la piel si se aplica sin diluir.	Es un potente antiespasmódico, así como tónico digestivo y hepatobiliar.
Flor de naranjo amargo	<i>Citrus aurantium ssp amara</i>	Flor	Nerol, Linalol, Nerolidol			Antiinflamatorio general, acné (3).	1 a 2 gotas+2 gotas de aceite vegetal.	No usar por vía oral durante los 3 primeros meses de embarazo, o menores de 6 años.	Tiene interés en perfumería, así como su uso en relajación.
Canela	<i>Cinnamomum verum/zeylanicum</i>	Corteza	Cinamaldehído, Eugenol			Acné, artrosis, abscesos, verrugas (3).	Diluir siempre 1 gota+10 gotas de aceite vegetal.	No apto durante el embarazo, lactancia ni en menores de 5 años. Su uso oral CI en pacientes que toman anticoagulantes. Puede provocar hipersensibilidad o alergia.	Es un antibacteriano muy potente. Se usa mucho en alimentación. Por sus propiedades carminativas es muy apropiado en casos de flatulencia.
Citronela de Java	<i>Cymbopogon winterianus</i>	Partes aéreas	Geraniol, Citronelol, Citronelal			Antiinflamatorio percutáneo, artritis, tendinitis, reumatismo (3).	3 gotas+ 3gotas de aceite vegetal en masaje y a lo largo de la columna.	No recomendado por vía oral durante el embarazo, así como en menores de 6 años. Puede irritar la piel si se emplea sin diluir.	Se utiliza principalmente como repelente de mosquitos por su olor.
Clavo de especias	<i>Syzygium aromaticum</i>	Botón floral	Eugenol, acetato de eugenilo, Cariofileno			Artritis, reumatismo (3), abscesos, aftas (3).	2 gotas+ 10 aceite vegetal 3 veces al día sobre la zona a tratar.	Consultar con un experto en tratamientos prolongados. Debe ser diluido, es dermocáustico. No recomendado para niños menores de 6 años. No recomendado en embarazo ni en lactancia.	Muy utilizado como condimento, combate la flatulencia, dolores gastrointestinales. Es estimulante, antiséptico, analgésico...
Enebro	<i>Juniperus communis ssp communis</i>	Rama con bayas	α-pineno, Sabineno			Reumatismos, dolores reumáticos (3), artritis, poliartritis, neuritis, ciática (3), colitis inflamatorias (3).	Vía oral: 1-2 gotas 3 veces al día mezcladas con miel, aceite de oliva o azúcar de caña, debajo de la lengua. Vía tópica: 2-3 gotas en sinergia con otros y aceite vegetal.	No recomendado durante el embarazo. No utilizar de forma prolongada sin consejo. No recomendado vía oral en menores de 6 años.	Se usa en perfumería, tiene propiedades antisépticas y cicatrizantes y favorece la sudoración.
Espliego macho	<i>Lavandula spica</i>	Sumidad florida	1,8 Cineol, Linalol, Alcanfor			Reumatismo articular, calambres (3), bronquitis, laringitis, sinusitis, otitis, rinitis (3).	3 a 6 gotas directamente en la zona afectada, 3 veces al día.	No recomendado por vía oral durante el embarazo, así como en menores de 6 años.	Es un aceite esencial denominado de urgencia, ya que puede aliviar y curar casi de inmediato las quemaduras graves y picaduras de insectos venenosos.



**Aceites esenciales en patologías inflamatorias**

<b>Estragón</b>	<i>Artemisia dracunculus</i>	Sumidad florida	Cavicol, $\beta$ -ocimeno			Contracturas y calambres musculares (3), dismenorrea y espasmos ginecológicos (4).	5 gotas+ 5 gotas de aceite vegetal para masajear en la zona dolorida.	Se puede aplicar por vía externa si se diluye con aceite vegetal. No recomendado por vía oral durante el embarazo, así como menores de 6 años. No utilizar de forma prolongada sin el consejo de un experto. Puede irritar la piel.	Muy apreciado en alimentación, estimula el apetito y la digestión. Describe propiedades antiespasmódicas y digestivas.
<b>Eucalipto azul</b>	<i>Eucalyptus citriodora</i>	Hoja	Citronelal, Citronelol, Isopulegol			Potente antiinflamatorio, artritis, tendinitis, ciáticas (4).	Vía oral: 2 gotas mezcladas con miel o aceite de oliva, debajo de la lengua, 3 veces al día. Vía tópica: 4 gotas diluido para un masaje en zonas dolorosas.	No recomendado por vía oral durante el embarazo, así como en menores de 6 años. Puede irritar la piel si se emplea sin diluir.	Es un antiespasmódico eficaz, se usa como repelente de mosquitos, así como fungicida.
<b>Eucalipto blanco</b>	<i>Eucalyptus globulus</i>	Hoja	1,8 Cineol			Antiinflamatorio, herpes, neuralgia, reumatismo y dolores musculares (2).	2-4 gotas+3 gotas aceite vegetal a demanda.	No recomendado durante el embarazo ni en menores de 7 años. No conviene en asmáticos. Puede irritar la piel si se aplica sin diluir.	Posee acción antiviral y expectorante. Tiene especial indicación en patologías respiratorias.
<b>Eucalipto radiata</b>	<i>Eucalyptus radiata</i>	Hoja	1,8 cineol, $\alpha$ -terpineol			Antiinflamatorio, sinusitis, otitis infantil (3), vaginitis (2).	3-4 gotas+3 gotas aceite vegetal aplicadas 3 veces al día.	No recomendado por vía oral durante el embarazo, así como en menores de 6 años.	Utilizado en bronquitis infecciosas, gripes, epidemias virales por su efecto antiviral y expectorante. Antiguamente se usaba para vendar llagas.
<b>Gaulteria</b>	<i>Gaulteria procumbens</i>	Hoja	Salicilato de metilo			Tendinitis, artritis, reumatismos, artrosis (3), contracturas y calambres musculares (3), cefaleas (3).	3 gotas+3 gotas aceite vegetal en zona dolorida 3 veces al día.	No recomendado para niños menores de 6 años. No recomendado durante el embarazo y la lactancia. Puede irritar la piel si se aplica sin diluir. No apto para alérgicos a derivados salicilatos ni para pacientes anticoagulados.	Estimulante hepatocitario, así como antitusivo y antiespasmódico.
<b>Gaulteria olorosa</b>	<i>Gaulteria fragrantissima</i>	Hoja	Salicilato de metilo			Reumatismos musculares, calambres, miositis (3), epicondilitis, poliartritis reumatoide, artrosis (2), cólicos nefríticos (3).	3 gotas+3 gotas aceite vegetal en zona dolorida 3 veces al día.	No recomendado para niños menores de 6 años. No recomendado durante el embarazo y la lactancia. Puede irritar la piel si se aplica sin diluir. No apto para alérgicos a derivados salicilatos ni para pacientes anticoagulados.	Regenerador hepático, depurativo urinario y febrífugo.



### Aceites esenciales en patologías inflamatorias

<b>Geranio</b>	<i>Pelargonium x asperum</i>	Hoja	Citronelol, Geraniol			Reumatismos, artritis, tendinitis (3), hemorroides, cuperosis, flebitis (3), artrosis (2), colitis (2).	Vía oral: 2 gotas mezcladas con miel, aceite de oliva o azúcar de caña, debajo de la lengua 3 veces al día. Vía tópica: 2 gotas+2 gotas de aceite vegetal.	No recomendado por vía oral durante los 3 primeros meses del embarazo, así como en menores de 6 años.	Su aroma agradable justifica su frecuente utilización en perfumería y cosmetología. Es antibacteriano eficaz, así como potente fungicida y hemostático notable. Se usa en acné, quemaduras, cortes por ser tónico y astringente cutáneo.
<b>Hierbaluisa</b>	<i>Lippia citriodora</i>	Hoja	Neral, Geranial			Tendinitis, artritis, artrosis (3), enfermedad de Crohn (3).	Vía oral: 2 gotas diluidas en miel, aceite o azúcar. Vía tópica: 2 gotas+10 gotas de aceite vegetal, 3 veces al día.	Para utilizarlo por vía oral, habrá que diluir hasta un 30% de aceite esencial en un aceite vegetal. No recomendado por vía oral durante los 3 primeros meses de embarazo, así como en menores de 6 años.	Presenta un sabor y un olor muy agradable. Equilibra el sistema nervioso, utilizado como sedante potente. Además, presenta propiedades estimulantes biliares y pancreáticas-
<b>Katrafay</b>	<i>Cedrelopsis grevei</i>	Corteza	Ishwarano			Reumatismos, artrosis (3), tendinitis, artritis (4), dermatosis inflamatorias (3).	4-5 gotas+4 gotas de aceite vegetal en aplicación local.	No recomendado vía oral durante los 3 primeros meses del embarazo, así como en menores de 6 años.	Presenta propiedades descongestionantes, antihistamínicas, antipruriginosas y analgésicas.
<b>Laurel</b>	<i>Laurus nobilis</i>	Hoja	1,8 cineol			Artritis, reumatismo, neuritis, neuralgias (3), colitis (3), gingivitis, periodontitis, aftas (4), bronquitis y sinusitis crónica (4).	Vía bucal: 2 gotas+2 gotas de aceite vegetal 3 veces al día. Vía tópica: 2-3 gotas+2 gotas aceite vegetal, 3 veces al día.	No recomendado por vía oral durante los 3 primeros meses de embarazo, así como en menores de 6 años. Posible sensibilización de tipo alérgico.	Es un antibacteriano notable, potente antiviral y excelente fungicida. Además, es mucolítico y expectorante por lo que se utiliza en micosis, en gripe, varicela, sarampión...
<b>Lavanda</b>	<i>Lavandula angustifolia</i>	Sumidad florida	Linalol, Acetato de linalilo			Calambres, contracturas y espasmos musculares (3), reumatismos (4), migraña (3).	3 gotas aplicadas de forma local, puro o diluido.	Posibilidad de reacción tipo alérgica. No recomendado por vía oral durante los 3 primeros meses de embarazo, así como en menores de 6 años.	Su aroma agradable y su baja toxicidad han hecho de él, uno de los más utilizados. Es calmante, antidepresivo, un potente cicatrizante, regenerador y analgésico.
<b>Lavandín súper</b>	<i>Lavandula x burnatii clone super</i>	Sumidad florida	Linalol, Acetato de linalilo			Calambres, contracturas musculares (3), cefaleas, migrañas (2).	4 gotas en masaje o aplicación local, 2-3 veces al día.	No recomendado por vía oral durante los 3 primeros meses de embarazo, así como en menores de 6 años.	Es una hibridación de la lavada y del espliego macho y cuyas características botánicas y farmacológicas son muy similares
<b>Manzanilla romana</b>	<i>Chamaemelum nobile</i>	Flor	Azuleno, camazuleno, Angelato de isobutilo, Angelato de isoamilo			Aftas (3), psoriasis, acné, dermatitis inflamatoria (3).	2 gotas+ 2 gotas de aceite vegetal directamente en la afección cutánea.	No recomendado por vía oral durante los primeros 3 meses de embarazo, así como en menores de 6 años.	Es utilizada para fines cosméticos y capilares. Presenta acción sedante, analgésica, espasmolítico y digestiva.



## Aceites esenciales en patologías inflamatorias

<b>Menta piperita</b>	<i>Mentha x piperita</i>	Partes aéreas	Mentol, Mentona, Limoneno, menteno y felandreno			Antiinflamatorio urinario e intestinal (2), neuralgias, ciática, artritis, reumatismos, tendinitis (3), cefalea, neuritis (4), golpes, traumatismos (4).	Vía oral: 2 gotas mezcladas con miel, aceite o azúcar bajo la lengua, 3-4 veces al día. Vía tópica: 3-4 gotas 3 veces al día en la zona afectada.	No recomendado para niños menores de 6 años. No recomendado durante el embarazo y la lactancia. No prolongar el tratamiento sin supervisión de un experto aromaterapeuta.	Tiene gran interés, es antiséptico, antipruriginoso, antiviral, antibacteriano, antinauseoso, colerético y colagogo, así como eupéptico y carminativo. Es hipertensivo
<b>Naranja amarga</b>	<i>Citrus aurantium ssp amara</i>	Hoja	Linalol, Acetato de linalilo			Antiinflamatorio general, artritis, tendinitis, reumatismos (3).	3 gotas en aplicación local a demanda.	No recomendado por vía oral durante los 3 primeros meses de embarazo, así como en menores de 6 años.	Inhalación proporciona tranquilidad, relajación y armonía. Es antibacteriano, antiespasmódico, cicatrizante y regenerador.
<b>Palmarosa</b>	<i>Cymbopogon martini var. Motia</i>	Partes aéreas	Geraniol, Acetato de geraniol			Antiinflamatorio digestivo y urinario (2).	Unas gotas varias veces al día en la zona afectada.	No recomendado durante el embarazo. No recomendado por vía oral en menores de 6 años.	Potente antibacteriano de amplio espectro, fungicida, antiviral y estimulante inmunitario. Es muy utilizado como tónico uterino y nervioso.
<b>Ravensara</b>	<i>Ravensara aromatica</i>	Hoja	Limoneno, Eugenol, Metichavicol			Migrañas, cefaleas y cualquier tipo de dolor de cabeza (3), dolores artrósicos y reumáticos (3).	3 gotas+3 gotas aceite vegetal 3 veces al día para dolores articulares. 2 gotas puras en la zona de la cabeza para dolores de cabeza.	No recomendado por vía oral durante los 3 primeros meses del embarazo, así como en menores de 6 años.	No debe confundirse con Ravintsara ya que este no contiene los principios activos aromáticos que le conceden las propiedades antisépticas, antiinflamatorias y analgésicas.
<b>Romero</b>	<i>Romarinus officinalis</i>	Sumidad florida	Alcanfor, 1,8 cineol, Lineol, Pineno, resinas y saponina			Miorrelajantes, descontracturante (4), contracturas, calambres, reumatismos, artrosis (3), amenorrea, oligomenorrea (2).	Unas gotas mezcladas con aceite vegetal para aplicar varias veces al día.	No recomendado durante el embarazo, la lactancia ni en menores de 6 años. Uso prolongado contraindicado en caso de tensión elevada o epilepsia.	Mejora la respiración, estimula, tonifica, favorece la memoria. Útil en caso de asma y bronquitis. Acaba con migrañas y cefaleas. Suele usarse en preparados para belleza. Antiséptico, tonificante, lipolítico, emenagogo...
<b>Té de Labrador</b>	<i>Ledum groenlandicum</i>	Rama florida	Limoneno, Selineno			Antiinflamatorio y analgésico general (3), inflamación de los ganglios linfáticos (3).	4 gotas para realizar masaje 3 veces al día en la zona deseada.	No recomendado en niños menores de 6 años, No recomendado durante el embarazo ni en la lactancia. No usar de forma prolongada sin la supervisión de un experto aromaterapeuta.	Es un estimulante digestivo, carminativo, eupéptico. Descongestionante y regenerador hepático. Antiespasmódico y antidepresivo. Su eficacia es alta.
<b>Verbena exótica</b>	<i>Litsea citrata</i>	Fruto	Neral, Geraniol			Tendinitis, artritis, reumatismo articular (3).	2 gotas+5 gotas de aceite vegetal aplicadas mediante masaje a demanda.	No recomendado por vía oral durante los 3 primeros meses de embarazo, así como menores de 6 años. Puede irritar la piel si se aplica sin diluir.	Es calmante, sedante y antidepresivo. Se usa principalmente para piel muy grasa y acnéica.



#### **4.2 Aceites esenciales con propiedades antiinflamatoria**

Existen ciertas moléculas presentes en los aceites esenciales que entran en acción para aliviar la inflamación. Cada aceite esencial tendrá un mecanismo diferente debido a la variable composición que estos presentan.

##### **4.2.1 Linalool**

El Linalol (**1**), llamado 3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol, es un monoterpeno acíclico, también llamado monoterpenol. El carbono 3 presenta un estereocentro, por lo que se generan dos enantiómeros. Esta molécula puede ser encontrada en los aceites esenciales de más de 200 monocotiledóneas y especies de plantas dicotiledóneas ampliamente distribuidas en todo el mundo. En término de familias, el Linalol está presente principalmente en *Lamiaceae* (Género *Lavandula*), *Lauraceae* (Género *Cinnamomum*) y *Apiaceae* (Género *Coriandrum*) (Raguso, 2016).

El Linalol es una molécula con un peso molecular pequeño cuya función reside en el grupo hidroxilo. El grupo hidroxilo le confiere polaridad, haciéndolo más reactivo, aunque este es poco soluble debido a la estructura apolar de hidrocarburo. Por el contrario, el Linalol es altamente soluble en disolventes orgánicos, aceites fijos y propilenglicol (Pereira et al., 2018).

El Linalool por sí mismo no produce alergia y no causa efecto de sensibilización en la piel, sin embargo, al exponerse a la atmósfera, produce óxidos (hidroperóxidos, óxidos de furano, piranoxidos, alcoholes y aldehídos de linalilo), los cuáles producen sensibilización. Esta autooxidación puede evitarse mediante la adición de antioxidantes, por ejemplo, el  $\alpha$ -tocoferol (Pereira et al., 2018). El Linalol no ha expuesto fototoxicidad ni genotoxicidad, aunque la afectación a la función reproductiva todavía sigue en estudio (Pereira et al., 2018).

El Linalol es una molécula principalmente antiinflamatoria y antinociceptiva. Esta acción ha sido estudiada por diferentes autores utilizando modelos tanto *in vitro* como *in vivo*, dando en ambos casos resultados positivos (**Tabla 2**). Los datos actuales sugieren que todas las especies de plantas que producen una cantidad relevante de este compuesto y sus derivados se consideran agentes potencialmente antiinflamatorios

El Linalol ha demostrado de manera concluyente que es capaz de reducir el edema inducido por varios compuestos, sobre todo, por la inyección subcutánea de Adyuvante completo de Freund (Batista et al., 2010) y por inyección de una solución salina de carragenina (Peana et al., 2002). La correlación entre el efecto antiinflamatorio y las dosis administradas podrían sugerir una dosis efecto independiente.

Además, en modelos *in vivo* e *in vitro* que fueron estimulados e inducidos por lipopolisacárido (LPS), mostró una disminución significativa de la producción de citoquinas proinflamatorias inducidas por LPS (Huo et al., 2013).

En modelos *in vitro*, la activación de las vías NF-kb y MAPK fueron bloqueadas, ya que se produce una activación de estas tras la estimulación con LPS. Al activarse, Nf-kb se transloca al núcleo provocando la transcripción de genes proinflamatorios, incluyendo TNF- $\alpha$  e IL-6. Es así, como el Linalol provoca en este caso la disminución de citoquinas proinflamatorias en modelos que son estimulados por LPS (Huo et al., 2013).

En otro estudio, se evidencia otro mecanismo importante, llevado a cabo por (Wu et al., 2014). El Linalol provoca una elevación de la translocación de la proteína Nrf-2 del citoplasma al núcleo. Nrf-2 actúa como mediador crítico de la adaptación celular en respuesta a estímulos proinflamatorios y otros estímulos nocivos. Si inhibimos la expresión de esta en la célula, no se



evidencian resultados positivos del Linalol, es por ello por lo que se concluye que su efecto está mediado por Nrf-2.

En ratones que fueron instilados con un agente que produjo infección neumónica (*P. multocida*), mostraron una disminución en el número de polimorfonucleados (PMN) reclutados en la zona afectada, así como una disminución en los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6.

#### **4.2.2 Citronelol**

El Citronelol o dihidrogeraniol es un monoterpenoide natural **(2)**, es un alcohol monoterpeno que se encuentra en el aceite esencial de plantas del género *Cymbopogon*. En la naturaleza se hallan los dos enantiómeros, designados (+) y (-) de acuerdo con la rotación óptica de luz polarizada. En apariencia ambos compuestos son iguales, pero difieren en un estereocentro (Brito et al., 2012). El isómero (+) es el más común y toma su nombre del aceite de citronela. El isómero (-), sin embargo, es el que se produce en los aceites de rosas y geranios. La diferencia en la percepción de su olor se debe a que las moléculas encajan de manera diferente en las proteínas presentes en los receptores olfatorios (Química orgánica básica y aplicada: de la molécula a la industria. vol 2 - Eduardo Primo Yúfera - Google Libros).

El efecto antiinflamatorio de este ha sido estudiado y contrastado desde hace varios años (**Tabla 2**). Ya en 2003, (Abe et al., 2003) mostraron que el citronelol mostró un fuerte efecto antiinflamatorio sobre la adhesión de los neutrófilos inducida por TNF- $\alpha$ .

Más recientemente, con respecto a los estudios *in vitro*, (Yu et al., 2019) y (Song et al., 2013) utilizaron macrófagos peritoneales y células RAW 264.7 ambas estimuladas con LPS y en ambos casos se pudo observar la acción antiinflamatoria del Citronelol, ambas con concentraciones diferentes de este.

La estimulación con LPS provoca un aumento de la producción de óxido nítrico (NO) y prostaglandina E2 (PGE2). (Song et al., 2013) comprobaron que citronelol inhibió de manera significativa a la proteína COX2 impidiendo que se formase PGE2 en respuesta de estímulos inflamatorios. De la misma manera, citronelol inhibió la expresión de iNOS, provocando una disminución de NO. Sin embargo, a las dosis probadas, Citronelol inhibió levemente los niveles de NF-kb.

Con respecto a los modelos *in vivo*, se utilizan ratas y ratones a los que se le induce inflamación o edema como es el caso de los estudios de (Brito et al., 2012) y (Boukhatem et al., 2014) mediante la inyección de una solución de carragenina. En estos estudios se concluye que la terapia con citronelol es tan efectiva como un compuesto analgésico ya que este produce la inhibición de mediadores periféricos como es TNF-  $\alpha$  y la síntesis de NO. Todo este mecanismo, desencadena una disminución significativa del edema inducido.

#### **4.2.3 Citral**

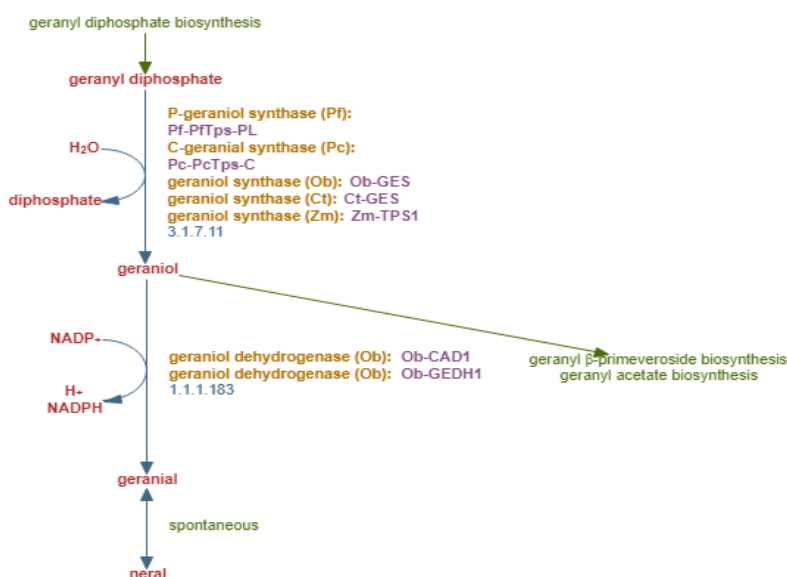
Se denomina Citral a la mezcla de isómeros cis/trans de fórmula  $C_{10}H_{16}O$  **(3)**. Son aldehídos terpénicos, líquidos, incoloros, componentes de muchos aceites esenciales que tienen un olor fuerte a limón. El cis-citral es denominado de otras maneras, que será necesario conocer para su posterior búsqueda de propiedades, de esta manera, recibe el nombre de Citral b, Neral y (Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dienal (EcuRed, 2020). Este presenta insaturaciones en las posiciones 2 y 6 y presenta una densidad menor que la del agua, además de ser insoluble en esta. Por otro lado, el trans-citral también es denominado como Geranial (PubChem, 2020).



El Citral es el mayor componente del limoncillo (*Cymbopogon citratus*), y es uno de los componentes principales en aceites extraídos de hojas de limón y lima.

La mezcla alifática puede provocar irritación cutánea, aunque gran parte de la dosis aplicada sobre la piel es perdida por su extrema volatibilidad, parte puede ser absorbida. Al ser absorbida, se metaboliza rápidamente y su eliminación es principalmente mediante la orina. La toxicidad es baja, aunque pueda provocar irritación sobre la piel, aumentando la probabilidad de ser provocada si se administra en asociación con calor (PubChem, 2020).

El Citral consiste en una mezcla 2:1 (66% Geranial y 34% Neral) de los dos isómeros Geranial y Neral. Estos dos aldehídos se forman por autooxidación y activación metabólica del Geraniol (Hagvall and Christensson, 2014), como podemos ver en la **Figura 2**.



**Figura 2.** El geraniol se sintetiza a partir de geranyl difosfato y geraniol sintasa. El geraniol se oxida y da dos productos que a menudo se encuentran juntos, neral y geranial, cuya mezcla recibe el nombre de citral. El geraniol también es precursor clave de nerol, citronelol y sus ésteres. Imagen tomada de (Caspi et al., 2018).

La actividad antiinflamatoria ha sido contrastada utilizando modelos *in vitro* e *in vivo* durante los últimos años (**Tabla 2**).

Con respecto a la actividad del Citral *in vitro*, (Song et al., 2016) probaron su actividad en células endoteliales de la vena umbilical humana que fueron inducidas por lipopolisacáridos (LPS). Se comprobó que la administración de Citral a todas las concentraciones probadas inhibió significativamente la expresión de TNF- $\alpha$  e IL-8 que se midieron utilizando la técnica de ELISA. Además, se suprimió la actividad inducida de VCAM-1 e ICAM-1, así como la atenuación de la activación de NF- $\kappa$ B. Todo esto, viene derivado de la posible activación de la vía PPAR- $\gamma$ .

(Song et al., 2016) también estudiaron la actividad del Citral en modelos *in vivo*, utilizando ratones a los que se le ha inducido peritonitis al inyectar una dosis de LPS, comprobando así su actividad antiinflamatoria en modelos *in vivo*. En este caso, se comprobó que Citral inhibió la peritonitis inducida por LPS, mediante la inhibición de citocinas proinflamatorias, ya que inhibe a NF- $\kappa$ B de manera que este no se transloca al núcleo para provocar la transcripción de VCAM-1, ICAM-1, TNF- $\alpha$  e IL-8.



De la misma manera, (Emílio-Silva et al., 2017) comprobaron, al inyectar LPS en ratones Wistar, que el Citral produjo una disminución de los niveles de prostaglandina E2 (PGE2) y óxido nítrico (NO) mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX2) y óxido nítrico (NO) sintasa.

Otro resultado clave, fue la demostración de la disminución del reclutamiento de leucocitos y neutrófilos en aquellos modelos en los que se indujo inflamación mediante inyección intrapleural de carragenina o bien, en su defecto, de formalina, como fueron los estudios de (Campos et al., 2019), (Amorim et al., 2016) y (Nishijima et al., 2014).

#### **4.2.4 Geraniol**

El Geraniol es un monoterpenoide que consta de dos unidades prenilo unidas de cabeza a cola y funcionalizadas con un grupo hidroxilo en su extremo de cola **(4)**. Es un monoterpenoide, un alcohol primario y un 3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ol.

Compone la mayor parte de los aceites esenciales de las rosas y de las citronelas. También se encuentra en pequeñas cantidades en los geranios, limones y otros aceites esenciales. Posee un olor rosáceo. Es un aceite líquido incoloro a amarillo pálido, ligeramente soluble en agua y miscible con éter (acetona), aceites fijos, propilenglicol, etanol...

El Geraniol es susceptible a la autooxidación cuando está en contacto con el aire y al metabolismo cutáneo. En ambos procesos, se forman los isómeros Geranial y Neral.

El Geraniol es metabolizado por microsomas del hígado, microsomas de pulmón y por el riñón.

El Geraniol se descompone rápidamente en contacto con el aire, pero el contacto prolongado con la piel puede ocasionar irritación severa, aun así, es muy poco probable que cause efectos tóxicos en humanos. Si se administra por vía oral a dosis moderadas-altas no se producen efectos tóxicos en animales. Por dicha seguridad, el Geraniol es uno de los materiales de fragancia terpenoide más utilizados y es usado en todas las composiciones de flores de color rosa (PubChem, 2020).

El Geraniol cuenta con numerosos estudios que ponen de manifiesto su acción antiinflamatoria **(Tabla 2)**. (Rizzello et al., 2018) han dado un paso más allá, probando su efecto en seres humanos utilizando Geraniol encapsulado, siendo administrado por vía oral. Este estudio evidenció que el Geraniol podría ser de gran utilidad en casos de intestino irritable (SII), ya que redujo significativamente los niveles de proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP-1b), y los niveles de citoquinas proinflamatorias típicas en este síndrome.

Otros estudios evidencian esta acción en ratones a los que se le indujo inflamación alérgica mediante la inyección de ovoalbúmina. (Huang et al., 2018) comprobaron que efectivamente, produjo una respuesta antiinflamatoria provocando alteraciones en los niveles de MAPK/NF-kb, previamente comprobado en otro estudio llevado a cabo por estos en los que utilizaron la línea celular HMC-1 tratada con PAMCI. Este estudio in vitro sirvió para probar las dosis efectivas de Geraniol, además de comprobar que esta dosis atenuaba los niveles de expresión de citoquinas proinflamatorias.

En 2017, (Jiang et al., 2017) utilizaron la estimulación con LPS en un modelo de rata. El Geraniol que fue suministrado a diferentes dosis y a diferentes intervalos disminuyó claramente el edema pulmonar ocasionado, así como la disminución de la actividad de la enzima mieloperoxidasa (MPO) activada por la estimulación de LPS. El daño alveolar también fue disminuido, ya que se reclutaron menos células inflamatorias y se suprimió la expresión de las citoquinas.



(De Fazio et al., 2016) de manera distinta, indujeron inflamación en ratones a los que, en este caso, fueron tratados con una suspensión de sulfato sódico en dextrano, pero la función principal del estudio era comprobar a que concentración de Geraniol se evidenciaban sus efectos antiinflamatorios. Este estudio comprobó, al igual que (Vinothkumar et al., 2012) y (Marcuzzi et al., 2011) que el Geraniol disminuía la expresión de la COX2, disminuyendo los valores de PGE2, así como también se produjeron disminuciones en los valores de óxido nítrico. (Chaudhary et al., 2013) también evidenció la disminución de NO y PGE2 mediante la inhibición de la expresión de COX, así como la inhibición de la expresión de p38 y NF-kb que fueron estimuladas mediante la aplicación del promotor tumoral TPA. Otro modelo *in vivo* evidencia que la expresión de COX2 y NF-kb está relacionado con la expresión de tumores, es por ello que (Jayachandran et al., 2015) también comprobaron que Geraniol disminuía estos niveles en hámsteres a los que se le indujo tumor bucal mediante la aplicación de DMBA.

#### **4.2.5 Cineol/ Eucaliptol**

El Eucaliptol, también llamado 1,8-Cineol ( $C_{10}H_{18}O$ ) es un éter cíclico y un monoterpeno, que forma un líquido incoloro. El eucaliptol es un componente natural de varias plantas aromáticas y su fracción de aceite esencial (4).

1,8-dihidroxi-10-carboxi-p-mentano, 2-hidroxi-cineol y 3-hidroxi-cineol son los principales metabolitos del eucaliptol.

El Eucaliptol se encuentra en el aceite de eucalipto extraído de las hojas de varias especies de eucalipto.

Es un líquido miscible con alcohol, éter, cloroformo, ácido acético glacial y aceites fijos o volátiles que suele presentar olor a alcanfor o fresco. Además es insoluble en agua.

Con respecto a la metabolización, se comprobó que 1,8-cineol se biotransformaba en microsomas hepáticos, así como sus metabolitos se eliminaban por la orina.

Los datos toxicológicos disponibles son bastantes limitados, aunque se registraron casos de somnolencia, dificultad para hablar, mareos, náuseas y vómitos en personas que ingirieron aproximadamente una cucharada de aceite de eucalipto. Por ello se considera seguro, pero tiene algunos problemas de perfil de peligro. Sobre la piel, puede provocar una sensibilización, irritación y en altas concentraciones corrosión (PubChem, 2020).

La actividad inflamatoria de 1,8 Cineol, ha sido ampliamente estudiada a lo largo de los años, contando con información actualizada y resultados prometedores (**Tabla 2**).

El proceso inflamatorio tiene un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer, ocasionado por los depósitos insolubles beta amiloides y los ovillos neurofibrilares. (Islam et al., 2014) llevaron a cabo un estudio en el que se pretendía demostrar la actividad antiinflamatoria del cineol en pretratamiento utilizando una línea celular a la que se le indujo una inflamación con péptido beta-amiloide (Ab (25-35)). Los resultados concluyeron que disminuía la expresión de NOS-2, COX2 y NF-kb, hecho que también fue demostrada por otros autores que probaron otras líneas celulares con estimulación de LPS. (Yadav and Chandra, 2017) y (Kim et al., 2015) concluyeron además otras acciones como la disminución de la expresión de LOX. En general, todos observaron una disminución de las citoquinas proinflamatorias que venía dada por la disminución de estas vías a las que implicaba.

Otros autores, demostraron su actividad *in vivo*, entre ellos, cabe destacar el estudio de (Kennedy-Feitosa et al., 2016) que utilizó un modelo de ratón que fueron expuestos al humo de



12 cigarrillos al día, durante 5 días, mientras que un grupo, fue tratado al mismo tiempo con cineol. Sus resultados fueron concluyentes y a la dosis más alta probada, observamos que el cineol actúa a través de un mecanismo que implica disminución del estrés oxidativo, inflamación y una disminución de la expresión de la subunidad NF-kb p65 inducida por la exposición al humo.

(Zhao et al., 2014) también evidenciaron este mecanismo, pero utilizando un modelo de ratón a los que se les instiló LPS. Además de reducir el edema que este provocó, y disminuir las citoquinas proinflamatorias, se redujo el aumento de la expresión de la actividad oxidativa (MPO) y la NF-kb al igual que los anteriores estudios citados anteriormente. De la misma manera, (Bastos et al., 2011) sensibilizaron a un modelo de cobayas mediante la inyección de ovoalbúmina (OVA) y se comprobó la supresión de la actividad de MPO y la inactivación de la COX.

En 2019, (Lee et al., 2019) utilizaron en este caso un extracto del aceite esencial de *Laurus nobilis*, el cual contenía en su mayor parte 1,8 Cineol, para controlar la inflamación mediante la supresión de la activación del inflammasoma NLRP3 que se mostraba activada mediante la estimulación de macrófagos con *P. acnes*.

#### **4.2.6 $\beta$ -Cariofileno**

El  $\beta$ -Cariofileno presenta su forma más común en forma de (-)- $\beta$ -Cariofileno, en el cual el estereocentro adyacente al doble enlace exocíclico tiene configuración S mientras que el estereocentro restante tiene configuración R **(5)**. Se encuentra en muchos aceites esenciales, especialmente en el aceite de clavo (*Syzygium aromaticum*), el aceite esencial de cáñamo (*Cannabis sativa*), romero (*Rosmarinus officinalis*) y el lúpulo.

El Cariofileno demostró ser agonista selectivo del receptor cannabinoide tipo 2, hecho que será de especial relevancia en su actividad antiinflamatoria.

Es un líquido aceitoso amarillo pálido con un olor entre clavo y trementina

El Cariofileno puede provocar irritación en la piel, así como intoxicación si se ingieren altas cantidades de aceite esencial, aunque este se considera seguro (PubChem, 2020).

La actividad antiinflamatoria del  $\beta$ -Cariofileno ha sido evidenciada en diferentes modelos *in vivo* e *in vitro* a los que se le han inducido enfermedades relevantes en cuyo curso de la enfermedad, alguna de sus etapas cursa con inflamación, como es el caso de osteoartritis (Rufino et al., 2015), parkinson (Ojha et al., 2016), osteohepatitis (Varga et al., 2018), enfermedades periodontales (Yoo and Jwa, 2019), entre otros... **(Tabla 2)**

Varios autores, utilizaron modelos vivos a los que se les administró una solución de dextrano sulfato sódico (DSS) cuya función era inducir una inflamación intestinal. El pretratamiento, así como el tratamiento con  $\beta$ -Cariofileno, redujo el estrés oxidativo, así como la expresión de las citoquinas proinflamatorias, siendo importante la reducción en este caso de la proteína IFN, la cual se ha demostrado que induce infección persistente y limita la generación de una efectiva respuesta inmune antiviral.

Se observó una disminución clara de las quimiocinas, proteínas de fase aguda y las moléculas de adhesión.

A la dosis probada en el estudio de (Bento et al., 2011) en células epiteliales que habían sido estimuladas con LPS, no se pudo disminuir el incremento de IL-4.



La estreptozotocina (STZ) es un análogo de la nitrosourea y se usa ampliamente para inducir T1DM en modelos animales, como ratas y ratones, ya que causa necrosis de las células  $\beta$ . (Basha and Sankaranarayanan, 2016) utilizan este método para comprobar la acción del aceite esencial en cuestión. Se obtuvieron resultados positivos, ya que este a la dosis probada, redujo TNF- $\alpha$  e IL-6 en mayor medida, así como se produjo una disminución de la infiltración de macrófagos y el estado necrótico.

Un modelo importante fue aquel llevado a cabo por (Ojha et al., 2016), cuya finalidad fue demostrar el efecto de  $\beta$ -Cariofileno en el daño neuronal existente en Parkinson. Rescató neuronas dopaminérgicas, disminuyendo el estrés oxidativo generado, así como una disminución de citoquinas, ocasionado por una disminución de mediadores inflamatorios. Estos resultados fueron prometedores ya que se probó en un terreno desconocido hasta entonces. Un año después, (Fontes et al., 2017) quisieron adentrarse aún más en el terreno del sistema nervioso, probando dicho efecto en un modelo de encefalomielitis.

El estudio de (Yoo and Jwa, 2019), fue el primero que describió el mecanismo de acción del  $\beta$ -Cariofileno cuando se aplica en modelos que han sido estimulados con LPS, ya que este se une a receptores de tipo toll-like. El  $\beta$ -Cariofileno provoca la inestabilidad del complejo formado, impidiendo su unión.

#### **4.2.7 $\alpha$ -Bisabolol**

Más concretamente, el Bisabolol, es denominado como  $\alpha$  - (-) – Bisabolol o también conocido como levomenol ( $C_{15}H_{26}O$ ), es un alcohol sesquiterpeno monocíclico natural. Es un aceite viscoso incoloro el cual forma parte del aceite esencial de manzanilla alemana (*Matricaria recutita*) y *Myoporum crassifolium* (6). Es poco soluble en agua y glicerina, pero es soluble en etanol.

El Bisabolol sintético suele encontrarse como la mezcla de los dos enantiómeros.

El Bisabolol puede provocar una reacción alérgica en la piel, por lo que produce sensibilización. También se ha estudiado que es tóxico para los organismos acuáticos (PubChem, 2020).

A la hora de hablar de su actividad antiinflamatoria, se presentan numerosos estudios que han contrastado su actividad (Tabla 2).

(Tomič et al., 2014), (Rocha et al., 2011) y (De O. Leite et al., 2011) utilizaron modelos vivos en los que pretendieron mostrar la actividad antiinflamatoria y nociceptiva del  $\alpha$ -Bisabolol. En cada estudio utilizaron modelos diferentes, pero en conjunto se llegó a la conclusión que al inducirse inflamación en estos modelos, se disminuyó el comportamiento nociceptivo de estos, además de una disminución del edema en aquellos modelos en los que se utilizaron diferentes concentraciones de  $\alpha$ -Bisabolol tanto en profilaxis como en tratamiento. Además se disminuyeron considerablemente la expresión de citoquinas proinflamatorias, más notablemente en el estudio de (De O. Leite et al., 2011), en el que se utilizó formol, que producía la rotura de los queratinocitos liberándose así estas citoquinas. En este estudio, además se utilizaron, ácido araquidónico, aceite de crotón y capsaicina, aplicados de manera tópica, lo que permitió comorbar, que además, el  $\alpha$ -Bisabolol produjo una disminución en la activación de la COX, LOX y LTB<sub>4</sub>.

(Munoz-Perez et al., 2018) realizaron un estudio en el que utilizaron biopsias de tejido miometrial humano para comprobar el efecto antiinflamatorio de  $\alpha$ -Bisabolol a nivel del útero. Se concluyó con resultados positivos, en los que se observó la disminución de la expresión de las citocinas proinflamatorias, en este caso TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  a medida que se aumentaba la dosis.



(Cavalcante et al., 2019) indujeron una infección polimicrobiana a un modelo de rata, en el que en uno de los grupos se realizó un pretratamiento con  $\alpha$ -Bisabolol y se disminuyó claramente el reclutamiento de los leucocitos y neutrófilos.

Además, uno de los estudios tuvo especial relevancia, (Fernandes et al., 2019) ya que probaron la posible utilización de este en el caso de que existiese daño cerebral, obteniéndose resultados esperanzadores.

#### **4.2.8 Terpinen-4-ol**

El Terpinen-4-ol ( $C_{10}H_{18}O$ ) es un terpeno que lleva un sustituyente hidroxilo en la posición 4. Además de terpeno, es un alcohol terciario **(7)**. Se presenta en forma de líquido incoloro a amarillo pálido con sabor a pimienta de hierbas. Es moderadamente soluble en agua.

Es constituyente principal del aceite del árbol del té (*Melaleuca alternifolia*).

Este compuesto puede provocar irritación cutánea si se administra por esta vía. No se ha estudiado el potencial del 4-terpineol para producir efectos tóxicos en humanos (PubChem, 2020).

El efecto antiinflamatorio del Terpineol **(Tabla 2)**, ha sido estudiado y contrastado por varios autores e incluso, (Koh et al., 2002) probaron el aceite del árbol de té en personas, conociendo previamente el porcentaje de Terpinen-4-ol que este contenía, que fueron sensibilizados con histamina, comprobándose que este reducía la inflamación ocasionada por el aumento de histamina.

Otros autores como (Ning et al., 2018) y (Lee et al., 2017), utilizaron modelos *in vitro* e *in vivo* respectivamente, utilizando la sensibilización con LPS. Ambos demostraron que LPS, inducía la fosforilación de JkBA y NF-kB p65, además de un aumento en la expresión de PPAR- $\gamma$ , MAPK y JNK. Este aumento fue atenuado por terpineol a la misma vez que la dosis de este aumentaba. Al atenuar el aumento, produjo la disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias, así como una disminución del reclutamiento de células.

Otra actividad importante fue demostrada por (Lee et al., 2017), que demostró que el extracto de *Malaleuca alternifolia* aumentó la actividad y la translocación nuclear del factor Nrf2.

#### **4.2.9 Camazuleno**

El Camazuleno es un compuesto químico aromático de fórmula molecular  $C_{14}H_{16}$  que se encuentra en una variedad de plantas, incluyendo la manzanilla (*Matricaria chamomilla*), el ajeno (*Artemisia absinthium*) y la milenrama (*Achillea millefolium*). Tiene un color azul-violeta y es un derivado del azuleno vía el sesquiterpeno matricina.

El Camazuleno pueden originar irritación cutánea, aunque este se considera bastante seguro ya que no puede comprobarse la acción de depresión respiratoria y abrasión en humanos como ha podido ser comprobado en conejos o ratones.

En el caso del Camazuleno, la información acerca de su actividad antiinflamatoria **(Tabla 2)** es reducida, pero los resultados son concluyentes. (Ramadan et al., 2006) comprobó la acción del Camazuleno comparándola con la acción de la Matricina. El Camazuleno expone inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX2), pero no de la ciclooxigenasa-1 (COX1). Este estudio también concluye que a partir del Camazuleno que fue extraído de varias especies vegetales, se podrían realizar variaciones químicas para convertir el compuesto en antiinflamatorios prometedores, ya que este es demasiado inestable.



Un estudio muy actual, llevado a cabo por (Ma et al., 2020), comprobó su acción antiinflamatoria en un modelo *in vitro*, así como su posterior comprobación en otro modelo en este caso, *in vivo*, utilizando un modelo de rata.

En el modelo *in vitro*, se utilizaron condrocitos primarios de rata. En este caso, se añadió al cultivo directamente IL-1 $\beta$ , hecho que provocó un estado de oxidación y una elevación de los niveles de MMP3, MMP-9, así como NF-kb, iNOs y COX2. El pretratamiento con Camazuleno a dos dosis distintas, mostró una clara disminución de estas expresiones, así como una atenuación del estrés oxidativo que IL-1 $\beta$  produjo.

Si a las ratas se le administraba CFA de manera intradérmica, se producía de la misma manera, una situación de estrés oxidativo y un aumento de las citoquinas proinflamatorias, las cuáles fueron disminuidas en el grupo al que se le administró Camazuleno. En el modelo de rata, también se produjo una disminución de las expresiones de MMP3, MMP-9 p6, iNOs, COX2 y NF-kb.

#### **4.2.10 Eugenol**

El Eugenol, también llamado aceite de clavo es un aceite aromático extraído del clavo que se usa ampliamente.

El Eugenol es un fenilpropanoide derivado formalmente del guaiacol con una cadena alilo sustituida para el grupo hidroxilo. Es un fenilpropanoide, un monometoxibenceno y un miembro de la familia de los fenoles **(10)**. Aparece como líquido transparente incoloro de color amarillo pálido o ámbar. Presenta olor a clavo y su sabor es picante. Es difícilmente soluble en agua y soluble en solventes orgánicos.

El Eugenol en dosis terapéuticas no se ha implicado en causar elevaciones de las enzimas séricas o daño hepático clínicamente aparente, pero la ingestión de dosis altas, es decir, en sobredosificación, puede causar daño hepático grave, hasta convulsiones, diarreas, náuseas, inconsciencia y hasta pulso cardíaco elevado (PubChem, 2020).

Con respecto a la actividad antiinflamatoria del Eugenol, la información ha sido recopilada principalmente por (Barboza et al., 2018), mediante la cual pretende revelar el mecanismo por el cual el Eugenol proporciona dicha actividad.

Los estudios llevados a cabo, han demostrado que la inflamación y la oxidación son fenómenos relacionados, que están involucrados en condiciones patológicas como cardiovasculares (Mnafgui et al., 2016), pulmonares (Tang et al., 2015), entre otras.

Por lo tanto, compuestos capaces de modular el estrés oxidativo puede contribuir a reducir mediadores inflamatorios, entre los que se encuentra el Eugenol.

Además, el Eugenol inhibe la liberación de mediadores inflamatorios inhibiendo la producción de estos a nivel de los macrófagos.

Además de las acciones mostradas, (Esmaeili et al., 2016) formularon el Eugenol en forma de nanoemulsión con vistas a la posible utilización de este en un futuro próximo. De esta manera, utilizaron un modelo de rata a la que se le indujo inflamación y fue tratada con esta nanoemulsión demostrando resultados favorables.

(Barboza et al., 2018) concluyen que el Eugenol ejerce una acción beneficiosa sobre el estrés oxidativo a través de la inhibición de las enzimas y procesos oxidativos.



#### 4.2.11 Salicilato de Metilo

El Salicilato de metilo es un éster del ácido salicílico y del metanol. Es un éster benzoato que es el éster metílico del ácido salicílico. Se presenta en muchas plantas de hoja perenne y se produce de forma natural en ellas.

El Salicilato de metilo aparece como un líquido incoloro amarillento o rojizo con olor a gaulteria.

Es muy tóxico por vía oral, particularmente propensos son los niños, sobre todo en casos en los que este se encuentre con fiebre y deshidratación.

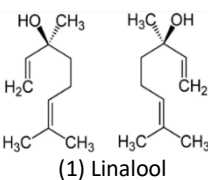
El uso de salicilatos, así como Aspirina está contraindicado en niños y adolescentes con enfermedades febriles debido al riesgo de síndrome de Reye.

Debido a sus características estructurales, siendo un éster metílico procedente de ácido salicílico, el salicilato de metilo posee una gran cantidad de usos en distintas áreas.

Este compuesto fue extraído por primera vez en el año 1843 a partir de Gaulteria, pero actualmente se produce su síntesis en laboratorios e incluso a nivel comercial, es por ello que actualmente la actividad del Salicilato de metilo no se encuentra estudiada, ya que su actividad ha sido comprobada a tal punto de que esta forma parte de numerosos fármacos cuya principal indicación es la inflamación.

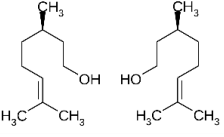
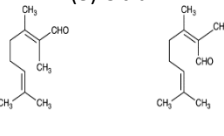
En 2014 y 2015, (Zhang et al., 2015) y (Xin et al., 2014) realizaron estudios reafirmando su actividad utilizando extracto puro a diferentes concentraciones en modelos *in vivo* e *in vitro*, obteniéndose así, lo que ya se conocía, evidenciándose una vez más su actividad antiinflamatoria, como la reducción del edema, la disminución de citocinas proinflamatorias y la expresión de genes implicados en la síntesis de estas citocinas proinflamatorias, como es el caso de MAPK, ERK, NF-kb, COX, entre otros (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Estudios que verifican la actividad de las principales moléculas aromáticas antiinflamatorias

Aceite esencial	Dosis utilizada	Modelo ensayado	Efecto mostrado	Referencia
 <p>(1) Linalool</p>	Linalool (50-200 mg/kg) media hora antes de la inyección y Linalool (50mg/kg) 2 veces al día/ 7 días	Ratones hembra suizos adultos (25-35g) tratados con 20 ml de Adyuvante completo de Freund vía subcutánea en superficie plantar de la pata trasera derecha	Disminuye la inflamación persistente, reducción del edema inducido	(Batista et al., 2010)
	Linalool (50-200 mg/kg) media hora antes de la inyección.	Ratones hembra suizos adultos (25-35g) tratados con 5 ml de IL-1b y TNF-α entre las vértebras del espacio subdural de la columna vertebral	Disminuye la nocicepción inducida por citoquinas proinflamatorias	(Khodabakhsh et al., 2015)
	(-) Linalool 25, 50 y 75 mg/kg peso, (±) Linalool 12.5, 25, 50 y 75 mg/kg peso, Acetato de linalilo 32, 64 y 96 mg/kg peso	Ratas- Wis machos albinos (150-170g) tratadas con 0,05 ml carragenina λ al 1% en solución salina (0,9% NaCl) en superficie plantar trasera	(-) Linalool: 25 mg (efecto máximo 3-5 h), 50 y 75 mg (efecto máximo a la hora, pero 3-5 h efecto similar). (±) Linalool: 12.5 (sin efecto), 25 (significativo a la hora, pero después desaparece), 50 y 75 (efecto notable a 3-5 h). Acetato de linalilo: 32 (sin efecto), 64 (notable a las 3-5 h) y 96 (solo efecto a las 3 h).	(Peana et al., 2002)
	Linalool 1 h antes de la administración de LPS a concentraciones 40, 80 y 120 mg/ml	Células RAW 264.7 inducidas con LPS en concentración 1mg/ml	Disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias inducidas por LPS (TNF-α e IL-6). Además inactiva las vías NF-kB y MAPK.	(Huo et al., 2013)

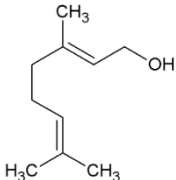


## Aceites esenciales en patologías inflamatorias

	Linalool 25 mg/kg media hora antes de la administración de LPS	Ratones BALB/c machos (18-20g) tratados con 10 mg LPS disuelto en 50 ml PBS intranasal	Disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias inducidas por LPS (TNF- $\alpha$ e IL-6).	(Huo et al., 2013)
	Linalool durante 6 h a concentraciones de 40, 80 y 120 $\mu$ g/ml.	Línea celular pulmonar A549. Una pequeña parte se trata con siRNA contra Nrf-2 para inhibir la producción de Nrf-2 en ese grupo.	Aumenta la translocación de Nrf-2 del citoplasma al núcleo a dosis crecientes y aumenta la unión de Nrf2 por EMSA. Disminuye el número de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ e IL-6). En los casos en los que se bloque la producción de Nrf-2 no se produce efecto beneficioso de linalool. Linalool es dependiente de Nrf-2.	(Wu et al., 2014)
	Linalool 200 $\mu$ l vía subcutánea 2 h después de la instilación y a intervalos de 12 h.	Ratones macho C57BL/6J de 8 semanas tratados con 50 $\mu$ l de P. multocida instilados intranasalmente.	Protege contra los efectos producidos por P. multocida. Inhibe la liberación de MPO, disminuye el número de PMN. Disminuye el edema pulmonar. Disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ e IL-6), así como la disminución de la expresión de Nrf-2.	(Wu et al., 2014)
 (2) Citronelol	25,50 y 100 mg/kg media hora antes	Ratones suizos albinos machos adultos (3 meses) (28-32g) tratados con carragenina por inyección intratorácica (300 $\mu$ g; 0,1 ml).	Disminución dependiente de la dosis en el número de leucocitos totales, causado por una disminución en el número de los neutrófilos. Disminución en el número de TNF $\alpha$ en el grupo de los tratados	(Brito et al., 2012)
	1 y 100 $\mu$ g/ml	Macrófagos peritoneales estimulados con LPS	Disminución en la liberación de NO (P/0,05)	(Yu et al., 2019)
	Durante 1 h antes del tratamiento con LPS (0,1 $\mu$ g/ml)	Células RAW 264.7 de macrófagos murinos estimulados con LPS (0,1 $\mu$ g/ml)	Disminución de la producción de NO inducida por LPS. Disminución en la producción de PGE2. Disminuye también la actividad de NF-kb pero la expresión de iNOS no fue suprimida	(Song et al., 2013)
	100 a 200 mg/kg de aceite esencial de limón (32% citronelol)	Ratones albinos suizos machos y hembras tratados con una suspensión del 1% de carragenina en solución salina en la región subplantar de la pata trasera	Reducción significativa del edema de la pata trasera	(Boukhate m et al., 2014)
	5 ml de aceite esencial de limón (32% citronelol)	Ratones albinos suizos machos y hembras a los que se indujo un edema en el oído izquierdo por aplicación de 10 ml de acetona que contiene 5% de aceite croton	Reducción significativa del edema en el oído con respecto al no tratado.	(Han and Parker, 2017)
 (3) Citral	(100 mg/kg) + vehículo+ Tween y Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina+ citral (100 mg/kg) 60 minutos antes.	Ratones suizos machos (28-32g) a los que se les administró una inyección intrapleural de 100 $\mu$ l de una suspensión de carragenina al 1%.	Produjo una disminución significativa en el recuento total de leucocitos y los niveles de TNF- $\alpha$ . Disminuye la actividad de NF-kb	(Campos et al., 2019)
	(100 mg/kg) 30 minutos antes	Ratones Wistar machos tratados con LPS (100 $\mu$ g/kg).	Disminución del aumento de PGE2 inducidas por LPS. Inhibición de la enzima NO sintasa y COX2. Disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias provocadas por LPS	(Emílio-Silva et al., 2017)
	Aceite esencial de especie cítrica (71% citral) en dosis de 10-100 mg/kg 60 minutos antes	Ratones machos Swiss Webster (18-25h) a los que se le administró una inyección subplantar de formalina 2% en el dorso de la pata izquierda	Disminución del aumento de leucocitos, citocinas, mediadores y proteínas. Disminución de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IFN- $\gamma$	(Amorim et al., 2016)
	(40 mg/kg) en 50 $\mu$ l de PBS intraperitoneal 1 h antes.	Ratones macho Sprague-Dawley (210-260 g) a los que se le	Disminución de la extravasación de glóbulos blancos y citocinas inflamatorias TNF- $\alpha$ e IL-6 inducidas	(Song et al., 2016)

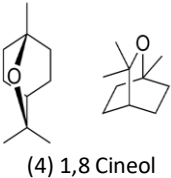


## Aceites esenciales en patologías inflamatorias

		administró una inyección intraperitoneal con LPS (10mg/kg).	por LPS. Inhibición de la actividad MPO inducida en el tejido peritoneal	
	(25,100 o 300 mg/kg) 1 h antes por vía intragástrica.	Ratones suizos machos adultos y ratas Wistar machos adultos que recibieron una inyección intraplantar de 20 µl de 2,7% de formalina en solución salina en la superficie ventral de la pata trasera derecha	Inhibición significativa de la fase inflamatoria a los 15-30 minutos a una dosis de 300 mg/kg.	(Nishijima et al., 2014)
	Diferentes concentraciones	Línea celular HUVEC 50 MI de LPS durante 18 h (1µg/ml)	Disminución significativa de la expresión de TNF-α e IL-8 de manera dependiente a la dosis. Disminución de la actividad de NF-kb y un aumento de la actividad de PPAR-γ. Disminuye la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales.	(Song et al., 2016)
 <p>(4) Geraniol</p>	8 mg/kg encapsulado en lecitina de soja.	Sujetos de 18 a 65 años con SII cuyo IMC fuese menor de 27, sin alergias, intolerancias ni tratamientos farmacológicos	Reduce significativamente MIP-1B, MCP-1, IL-6 e IL-17, pero se puede deber al papel protector que ejerce sobre las bacterias intestinales.	(Rizzello et al., 2018)
	Durante 1 h 40,80 y 160 µmol/L.	Línea celular HMC-1 tratadas con PAMCI durante 6 h.	Atenúa los niveles de expresión de TNF-α, IL-1β e IL-6, las cuáles fueron inhibidas a 160 µmol/L. No altera la expresión de MCP-1. Inhibe la expresión de ARNm de TNF-α, IL-1β, IL-6 Y MCP-1. Atenúa la señalización de MAPK y NF-kb.	(Huang et al., 2018)
	Geraniol oral durante 10 días (100 mg/kg).	Ratones Balb/c hembra sensibilizados con inyecciones intraperitoneales de 100 µg de ovoalbúmina emulsionada y 20 mg de hidróxido de aluminio en 100 µl de PBS.	Disminuye la histamina sérica, IgE y IL-1β. Provoca alteraciones en MAPK/NF-kb.	(Huang et al., 2018)
	Mediante inyección intraperitoneal 12,5, 25 y 50 mg/kg a 0, 6 y 12 h.	Ratones Balb/c machos a los que se le instilaron 50 µl de LPS (1 µg/µl) por vía intranasal.	Disminuye el edema pulmonar, la infiltración de células inflamatorias y el daño alveolar. Inhibición del aumento de la actividad MPO inducida por LPS. Disminución de la expresión de citoquinas (IL-1β, IL-6 y TNF-α).	(Jiang et al., 2017)
	25, 50 ó 100 µg/ml durante 1 h.	Células RAW 264,7 estimuladas con LPS (1 µg/ml) durante 6 h.	Disminuye la expresión de TNF-α, IL-1β e IL-6. Disminuye la producción de Inos y COX2. Disminuye la fosforilación de p65 e ikBα. Suprime efectivamente la translocación nuclear de NF-kb y p65.	(Marcuzzi et al., 2011)
	Dos dosis de geraniol 100 y 200 mg/kg disueltas en aceite de maíz.	Ratas Wistar hembras adultas a los que se le administró 2-acetilaminofluoreno en la dieta.	Disminuye la inmunotinción de Inos, COX2, NF-kb, PCNA y VEGF mientras se mejora la inmunotinción de caspasa-9 y caspasa-3.	(Vinothkumar et al., 2012)
	100 mg/kg disuelto en aceite de maíz 2,5 ml/kg durante 12 semanas.	Hámster sirio macho tratado con dieta aterogénica (pellets+ 10% aceite de coco+ 0,25% colesterol+ 0,25% ácido cólico) durante 12 semanas.	Disminución en la expresión de NF-kb en todos los tejidos. Disminución de PCR (citocina proinflamatoria). Disminución de la acumulación de LDL y otros procesos inflamatorios.	(Jayachandran et al., 2015)
	250 mg/kg/día	Ratas Wistar machos adultos tratados con una solución de fructosa al 10% p/v durante 16 semanas para producir MetS	Disminución de IL-1β y TNF-α inducida por MetS	(Ibrahim et al., 2015)
	Suspensión oral de Geraniol a dosis de 30 mg/kg y 120 mg/kg. Enemas fabricados con	Ratones macho C57BL/6 tratados con agua del grifo durante 16 días, administración oral de una solución al 1,5% de sulfato sódico en	A dosis oral de 30 mg/kg no modifica el perfil inflamatorio de las tratadas con DSS. A dosis de 120 mg/kg y administración de enema disminuye	(De Fazio et al., 2016)

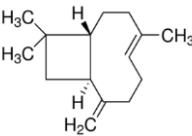


## Aceites esenciales en patologías inflamatorias

	geraniol al 4% v/v, PBS y glicerol al 30% v/v, todo ello formando una dosis de 120 mg/kg.	dextrano durante 7 días en agua corriente y agua corriente durante 14 días	IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ e IFN $\gamma$ , pero no de IL-1 $\beta$ ni IL-6. Disminuye la actividad de COX2 inducida por DSS.	
	250 $\mu$ g en 0,2 ml de acetona 30 minutos antes.	Ratones albinos suizos hembra a los que se le aplicaron de manera tópica una solución de TPA (10 nmol) en acetona 0,2 ml	Inhibición significativa de la formación del edema. Disminución en la producción de NO. Disminución de la infiltración de leucocitos. Disminución de la expresión de COX2, p38, NF-kb inducidas por TPA. Disminución de citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-6 y IL-1 $\beta$ .	(Chaudhary et al., 2013)
	Administración oral de geraniol 250 mg/kg.	Hámsteres sirios dorados machos a los que se le indujeron tumores en bolsas bucales por vía tópica usando 0,5% de DMBA en parafina líquida 3 veces a la semana durante 14 semanas	Disminución de la expresión de COX2 y NF-Jb, marcadores de inflamación que guardan relación en la aparición de tumores.	(Jayachandran et al., 2015)
 <p>(4) 1,8 Cineol</p>	Una inhalación de dosis única 21 días después de 1,8-cineol durante 15 minutos. 1 mg/ml mediante nebulizador ultrasónico.	Cobayas machos sensibilizados activamente mediante 3 inyecciones intraperitoneales de una solución de OVA (10mg/kg) cada 2 días.	Disminución en el número de leucocitos, la actividad de MPO y el nivel de citocinas en BALF (TNF- $\alpha$ e IL-1b). Suprimió el metabolismo del ácido araquidónico.	(Bastos et al., 2011)
	30 minutos antes (10,30 y 100 mg/kg)	Ratones macho ICRS anestesiados mediante inyección intraperitoneal de hidrato cloral (400 mg/kg) a los que se les instiló 100 mg/kg de LPS intratraquealmente.	Disminución del número total de células y el número de neutrófilos y macrófagos. Atenuó la actividad de MPO aumentada por LPS en los pulmones. Redujo significativamente el edema. Disminuyó el número de TNF- $\alpha$ a dosis más altas y disminuyó IL-1B y IL-6. Inhibió significativamente el aumento de TLR4 y NF-kb.	(Zhao et al., 2014)
	10 IM durante 24 h.	Línea celular PCI2 tratadas con diferentes concentraciones de Ab25-35 10 IM	Atenúa el nivel de NO y disminuye el nivel de ROS. Atenúa TNF- $\alpha$ a dosis más altas y disminuye IL-1b y IL-6. Atenuó la expresión de COX-2, NOS-2 y NF-jb.	(Islam et al., 2014)
	1,5 $\mu$ g/ml.	Monocitos A23187 aislados de humanos fueron tratados con LPS 10 $\mu$ g/ml/20 h.	Inhibió a dosis dependiente la producción de LTB4, PGE2 e IL-1 $\beta$ . Disminuyó la actividad de LOX y COX.	(Kim et al., 2015)
	Inyección intraperitoneal con 1,8 Cineol (100, 200 ó 400 mg/kg).	Ratones BALB/c a los que se les instiló intratraquealmente LPS 1,5 mg/kg.	Atenuó los aumentos asociados a la influencia de las células, expresión de matriz metaloproteína-9, producción de citocinas y NO y NF-kb.	(Kim et al., 2015)
	1,8 Cineol 1,3 y 10 mg/ml inhalados durante 15 minutos al día durante 5 días.	Ratones C57BL/6 fueron expuestos a 12 cigarrillos por día durante 5 días	A dosis de 3 y 10, disminuyó el número total de leucocitos, disminuyó la expresión de MOP, la producción de citocinas IL-1b, IL-6 y KC. Disminuyó la expresión de la subunidad NF-kB p65. Los macrófagos se disminuyeron en número en todas las concentraciones. Sólo a concentración de 10 mg/ml consiguió reducir el número de TNF- $\alpha$ .	(Kennedy-Feitosa et al., 2016)
	1,8 Cineol (0,02% v/v) durante 3 h.	Células MH-S tratadas con LPS (2 $\mu$ g/ml)	Disminuyó el número de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL- $\beta$ e IL-6) inducidas por LPS. Se disminuyó el NO. Se mejoró la actividad fagocítica.	(Yadav and Chandra, 2017)
	Extracto de <i>Laurus nobilis</i> (principal constituyente 1,8 Cineol) (25 y 50 $\mu$ g/ml)	Macrófagos BMM fueron tratados con <i>P. acnes</i> durante 6 h (1•10 <sup>7</sup> UFC).	Disminución de la expresión del inflammasoma NLRP3 y regula IL-1b-	(Lee et al., 2019)

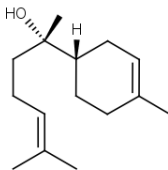


## Aceites esenciales en patologías inflamatorias

	durante 30 minutos antes de la estimulación.		Suprime las vías de señalización de NF-kb	
	30, 100 ó 300 mg/kg 30 minutos antes	Ratones a los que se le inyectó CFA 10 µl en la superficie plantar de la pata trasera derecha	Atenúa fuertemente el edema y la alodinia mecánica y disminuye las citocinas inflamatorias (IL-1β, TNF-α e IL-6).	(Juergens, 2011.)
	1,8 Cineol intraperitoneal a 200 mg/kg en aceite de maíz como vehículo. Se les administró 4 inyecciones, la primera 12 h antes de LPS, la segunda 1 h antes, la tercera 12 h después y la última, 1 h antes de morir.	Ratones que recibieron una dosis intranasal única de 10 µg de LPS en 40 µl de solución salina estéril.	Disminuyó la infiltración de leucocitos, la actividad de MPO y la producción de TNF-α, IL-1β, IFN-γ e IL-6.	(Bastos et al., 2011)
 <p>(5) β- Cariofileno</p>	Sonda oral con 12,5, 25 o 50 mg/kg 2 veces al día durante 7 días antes del tratamiento o 50 mg/kg desde el día 3 hasta el 7.	Ratones CDI machos que recibieron una solución de agua filtrada que contiene 3% p/v DSS durante 5 días	Impidieron significativamente tanto MPO como NAG de forma incremental. Reduce la producción y expresión de mediadores inflamatorios TNF-α, IL-1, CXCL1/KC y proteína IFN.	(Bento et al., 2011)
	10 mol/L durante 30 minutos antes del tratamiento.	Célula epitelial intestinal 6 tratada con LPS 1 g/ml durante 4 horas.	Redujo significativamente los niveles de CXCL1/KC, MIP-2 y TNF-α. No pudo disminuir el incremento de IL-4.	(Bento et al., 2011)
	β- Cariofileno (30 ó 300 mg/kg) oralmente 1/día junto con DSS.	Ratones BALB/c machos que ingirieron DSS al 5% en agua potable durante 7 días.	Disminuyó la actividad MPO. Regula la expresión en el tejido del colon de NF-kb. Disminuye las citocinas y quimiocinas (Ccl2, Ccl7, Ccl11, IL-1, IL-28...), proteínas de fase aguda y moléculas de adhesión.	(Cho et al., 2015)
	Administración intragástrica (200 mg/kg) durante 45 días	Ratas macho albinas de la cepa Wistar a las que se le administró una sola inyección intraperitoneal de STZ (40 mg/kg) disuelto en tampón citrato 0,1M	Disminuye el estado oxidante y el número de citocinas proinflamatorias en ratas diabéticas (TNF-α e IL-6). Se redujeron las infiltraciones de los macrófagos y los cambios necróticos.	(Basha and Sankaranarayanan, 2016)
	1 vez al día durante 4 semanas (50 mg/kg).	Ratas Wistar macho a las que se le administró rotenona 2,5 mg/kg por vía intraperitoneal una vez al día durante 4 semanas.	Rescató neuronas dopaminérgicas. Atenuó citocinas proinflamatorias y mediadores inflamatorios como COX-2 e iNOS. Restauró enzimas antioxidantes y peroxidación lipídica.	(Ojha et al., 2016)
	Pretratamiento por vía oral (0,5-50 mg/kg) 1 hora antes de la inducción.	Ratones machos C57BL/6 a los que se indujo pleuresía mediante la inyección de 49 105 UFC de BCG.	Disminución de la acumulación de neutrófilos sin afectar a las células mononucleares o a la producción de TNF-α y CCL2/MCP-1. Inhibió CXCL1/KC, la producción de leucotrieno B4, IL-12 y óxido nítrico.	(Andrade-Silva et al., 2016)
	Tratamiento por vía oral o mediante vacunación diariamente con 25 o 50 mg/kg, 2 veces al día después de la inmunización.	Ratones hembra C57BL/6 a los que se le indujo enfermedad crónica progresiva con péptido MOG35-55 inyectada en la región del flanco con 200 µl de inóculo que contenía 200 µg péptido emulsionado con adyuvante incompleto de Freund. Se administró 0,5 mg de <i>Micobacterium tuberculosis</i> y una inyección intraperitoneal con 300 ng de toxina para la tosferina.	Aumentó el nivel de IL-10 y disminuyó la producción de IFN-γ después de la administración. No alteró los niveles de IL-4.	(Alberti et al., 2017)
	β- Cariofileno y DHA mediante inyección subcutánea (100 µl de β- Cariofileno y 100 µl de DHA).	Ratones BALB/c machos con peritonitis inducida por carragenina (500 µg). Se les indujo una sepsis con 500 µl de 1,35 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml de <i>S.aureus</i> .	Inhibición significativa de la migración de los neutrófilos y disminución en el recuento total de leucocitos. Disminución de TNF-α e IFN-γ, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-12. (Combinado con ácido Docosahexaenoico).	(Brito et al., 2019)

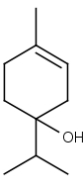
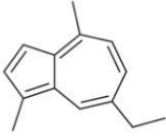


## Aceites esenciales en patologías inflamatorias

	Diferentes concentraciones.	Células THP-1, línea celular monocítica humana tratadas con LPS (100 nm/ml y 1 µg/ml).	Disminuyó la expresión y producción de citocinas inducidas por LPS, inhibiendo la unión del lipopolisacárido a receptores tipo TOLL-like al interferir con el complejo y CD14 ó proteína de unión a LPS.	(Yoo and Jwa, 2019)
	25 ó 50 mg/kg administrado por vía oral por sonda durante 9 días.	Ratones C57BL/6 inducidos por EAE. Fueron inmunizados por vía sc en la base de la cola con 100 mg de péptido glucoproteico de oligodendrocitos de mielina (MOG 35-55) emulsionado con adyuvante completo de Freund y suplementado con 400 mg de <i>M. tuberculosis</i> atenuado con H37RA. Se inyectó toxina de tosferina 300 ng/animal el día de la inmunización y 48 horas después por vía intraperitoneal.	Disminuyó el número de infiltrado inflamatorios y daños neurológicos atenuados en el SNC de ratones.	(Fontes et al., 2017)
 (6) α-Bisabolol	Aceite de <i>Matricaria recutita</i> (25, 50 y 100 mg/kg) (componente mayoritario α-Bisabolol) en tratamiento profiláctico (60 min antes) ó tratamiento instaurado (60 minutos después).	Ratas Wistar macho a las que se le indujo inflamación mediante inyección intraperitoneal de: carragenina (0,1 ml/pata 1%), dextrano (0,1 ml/pata 0,1%) o histamina (0,05 ml/pata 1%).	A todas las concentraciones, disminuyó significativamente dependiente de la dosis la hiperalgesia y edema inducida en la profilaxis y el tratamiento. En el caso del dextrano el efecto mostrado del bisabolol fue menor que en el caso de la carragenina. A concentración de 100 mg/kg disminuyó ligeramente el edema producido por la histamina.	(Tomić et al., 2014)
	Pretratamiento con α-Bisabolol 25 mg/kg ó 50 mg/kg antes de la inducción, 1 hora antes.	Ratones macho suizos a los que se le inyectó: formalina (20 µl 2%), capsaicina (20 µl, 2,5 µg) o glutamato (20 µl, 25 mM) en el labio superior derecho. Además, se les indujo pleuresía con carragenina al 2% 0,2 ml.	Disminuyó el comportamiento nociceptivo. Disminuyó significativamente la expresión de citoquina TNF-α y IL-1β.	(Rocha et al., 2011)
	α-Bisabolol 560,560,1200 y 1860 µM durante 1 hora.	Biopsias de tejido miometrial humano en cesárea en las que en las últimas 2 semanas de embarazo que no habían sido sometidas a tratamiento tocolítico a las que se le añadió Forskane 10 µM durante 30 minutos, además de LPS 10 µg/ml durante 24 h.	Disminuyó los niveles de TNF-α e IL-1β de manera significativamente a la concentración. Se produjo una disminución de IL-10.	(Munoz-Perez et al., 2018)
	Tratamiento con α-Bisabolol 50,100 y 200 mg/kg/día por vía oral 1 día antes y 1 hora después de PMCAO y posteriormente, una vez al día durante los 5 días posteriores.	Ratones machos suizos a los que se le indujo una oclusión permanente en la arteria cerebral media inducida por electrocoagulación.	Disminuyó el área infartada y las deficiencias neurológicas. Impidió el aumento de MPO, la inmunorreactividad de TNF-α en la corteza temporal y el aumento de iNOS.	(Fernandes et al., 2019)
	α-Bisabolol 50, 100 y 200 mg/kg 1 hora antes del procedimiento por vía oral.	Ratones hembra C57BL/6 a los que se le indujo infección polimicrobiana usando amerto cecal y punción.	Aumento de la actividad de neutrófilos fagocíticos. Disminución del reclutamiento de leucocitos en la cavidad peritoneal.	(Cavalcante et al., 2019)

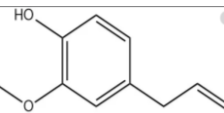
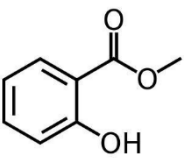


## Aceites esenciales en patologías inflamatorias

	Pretratamiento 15 minutos antes con 20 µl de α-Bisabolol (0,7 y 1,4 mg/oído).	Ratones albinos suizos machos con inflamación inducida aplicando en las superficies internas y externas de la oreja derecha 20 µl de: aceite de crotón (5% v/v) en acetona, ácido araquidónico 0,1 mg/µl en acetona, capsaicina 0,01 mg/µl en etanol al 90% y fenol al 10% en acetona.	Reducción del edema (no en el caso de capsaicina). En el caso de la aplicación del crotón, α-Bisabolol redujo el aumento de histamina, los leucocitos, la activación de COX, LOX y LTB4. El fenol causa la rotura de los queratinocitos, provocando la liberación de citoquinas que son disminuidas con α-Bisabolol (IL-1α, TNF-α e IL-8). El α-Bisabolol inhibió la síntesis de leucotrienos.	(De O. Leite et al., 2011)
	Pretratamiento con α-Bisabolol 25 y 100 µM durante 2 horas.	Células RAW264.7 tratados con LPS (500 ng/ml) durante 30 minutos o durante 24 h.	Inhibición de la producción de NO inducido por LPS. Inhibición de PGE2. COX2 y los genes inducibles de iNOS se redujeron. Disminuyó la señalización de AP-1 y NF-kb. Disminución de la fosforilación de ERK y p38.	(Kim et al., 2011)
	Pretratamiento 50,100 ó 200 mg/kg 60 minutos antes.	Ratones suizos machos a los que se les indujo edema al recibir una inyección intraplantar de 20 µl de carragenina en la pata trasera derecha o dextrano 20 µl, histamina 200 µg/pata o serotonina 200 µg/pata.	Disminución de la migración de leucocitos, extravasación de proteínas y disminución de los niveles de TNF-α. Disminución de la desgranulación de los neutrófilos en respuesta a formol-miristato acetato.	(Rocha et al., 2011)
 (7) Terpinen-4-ol	5,10 y 20 mg/kg que se administraron por vía intraperitoneal 1 hora antes del LPS.	Ratones BALB/c macho a los que se le administró 10 µg de LPS en 50 µl de PBS para inducir ALI a través de instilación intratraqueal.	Atenuó significativamente la fosforilación inducida por LPS de iKbα y NF-kb p65. Además, la expresión de PPAR-γ dependía de la dosis. Disminuyó el edema y la infiltración de los neutrófilos. Se redujo la actividad de MPO inducida por LPS. Se redujo el número de TNF-α e IL-1β.	(Ning et al., 2018)
	Extracto de <i>Malaleuca alternifolia</i> (Terpinen-4-ol al 41,6%) a concentraciones de 0,01, 0,05, 0,1, 0,5%.	Células murinas de macrófagos RAW264,7 estimulados con LPS (1µg/ml) durante 24 h.	Suprime la producción de citocinas proinflamatorias. Aumento del ARNm y la proteína hemo oxigenasa-1 a través de p38 y la actividad JNK. Aumentó la actividad y translocación nuclear del factor 2 relacionado con NF-E2 (Nrf2). Inhibición significativa de iNOS. Disminución de la producción de NO y actividad de NF-kb. Las vías MAPK y JNK son necesarias para su efecto antiinflamatorio.	(Lee et al., 2017)
	Después de 20 minutos, se aplicaron 25 µl de aceite de árbol del té al 100% (41,6% terpinen-4-ol).	27 voluntarios a los que se le administró por vía intradérmica en cada antebrazo con difosfato de histamina (5 µg en 50 µl).	Puede reducir la inflamación en la piel inducida por la histamina.	(Koh et al., 2002)
 (8) Camazuleno	10 y 20 µg/ml 30 minutos antes.	Condrocitos primarios de rata fueron aislados y cultivados a los que se le añadió IL-1β (10 ng/ml)	Revirtió de manera significativa los niveles de peroxidación lipídica y mejoró SOD, Gpx y catalasa contra IL-1β y el estrés oxidativo. Disminuyó TNF-α e IL-6. Disminuyó los niveles de MMP-3, MMP-9 p65 NF-kb, iNOS y COX2. Protección a los condrocitos contra la osteoartritis inducida por IL-1β.	(Ma et al., 2020)
	50 mg/kg mediante sonda oral durante 25 días.	Ratas macho adultas Sprague-Dawley a los que se le administró 0,1 ml de CFA mediante inyección intradérmica en la almohadilla trasera derecha.	Revirtió de manera significativa los niveles de peroxidación lipídica y mejoró SOD, Gpx y catalasa contra IL-1β y el estrés oxidativo. Disminuyó TNF-α e IL-6. Disminuyó los niveles de	(Ma et al., 2020)



## Aceites esenciales en patologías inflamatorias

			MMP-3, MMP-9 p65 NF-kb, iNOS y COX2.	
 <p>(9) Eugenol</p>	0.5, 1, 3, 9 o 27 $\mu\text{g}$ / ml62.5, 125 o 250 mg / kg.	Ratones BALB/c a los que se le indujo inflamación con carragenina.	Disminuyó el número de leucocitos que migraron al tejido perivascular	(Mateen et al., 2019a)
	10 o 20 mg / kg	Ratones BALB/c a los que se le indujo un modelo de alergia de asma mediante la administración de OVA.	Disminuyó la eosinofilia, los niveles de IL-4, IL-5, nf-KB y p65.	(Tang et al., 2015)
	5 o 10 mg / kg	Ratones BALB/c a los que se le indujo lesión pulmonar mediante la administración de LPS.	Reducción de IL-6 y TNF- $\alpha$ . Se disminuyó la expresión de NF-kb, el reclutamiento de los leucocitos y aumentaron los niveles de las proteínas SOD, CAT, GPx.	(Huang et al., 2015)
	100 mg / kg	Ratas Wistar a las que se le administró Isoproterenol que conllevó a un infarto de miocardio inducido.	Se redujeron las células inflamatorias, infiltración y mediadores de proteínas. Se produjo un aumento de los niveles de SOD, GPx y GSH.	(Mnafgui et al., 2016)
	1, 10, 50 o 100 $\mu\text{M}$	Macrófago RAW 264.7 inducidos por LPS.	Se produjo una reducción de NO, TNF- $\alpha$ , IL-1b, nf-KB y expresión de iNOS. También disminuyó ERK1 y p38. Se produjo una disminución de las vías de señalización de MAPK.	(Chniguir et al., 2019)
	50, 100 o 200 $\mu\text{M}$	RAW 264.7 a los que se le indujo la formación de osteoclastos mediante la administración de RANKL.	Atenuó la actividad de NF-kb y las vías MAPK.	(Barboza et al., 2018)
	13 $\mu\text{M}$	Pulpa dental humana inducida por LPS.	Inhibió la a expresión de TNF- $\alpha$ y NF- $\kappa$ B vía de señalización, pero no Niveles de IL-1 $\beta$	(Martínez-Herrera et al., 2016)
	300 $\mu\text{M}$	Células HeLa	Redujo la expresión de COX-2 y la IL-1B.	
	1, 2 o 4%	Ratas a las que se le indujo edema en la pata trasera derecha mediante la inyección de carragenina.	Inhibió la inflamación reduciendo el edema.	(Mateen et al., 2019b)
	0.2% clorhexidina gel, un eugenol pasta a base.	Humanos en postoperatorio cuyos terceros molares han sido extraídos que presentan osteítis alveolar	Reduce la incidencia alveolar, dolor, inflamación, infección y mejor cicatrización de heridas.	(Paul et al., 2019)
 <p>(10) Salicilato de metilo</p>	150,300,600 mg/kg por sonda oral 1 vez al día 7 días después.	Ratas Sprague-Dawley machos a las que se le indujo artritis adyuvante mediante inyección sc de dosis única de 1 mg de adyuvante artritogénico compuesto por <i>M. byticum</i> suspendido en 0,1 ml de FCA en el surco plantar de la pata trasera derecha.	Inhibió significativamente la progresión de la artritis reumatoide, la hinchazón de la pata trasera derecha y el diámetro del tobillo. Suprimió los niveles de TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ .	(Zhang et al., 2015)
	2,20,50 $\mu\text{M}$ durante 2 horas.	Macrófagos murinos RAW264,7 privados de suero durante 4 h tratados con LPS (0,5 $\mu\text{g}$ /ML) durante 15 minutos.	Inhibición de manera dependiente de la dosis de COX1 y COX2. Inhibición de la actividad inducida por LPS de MAPK bloqueando la fosforilación de p38 y ERK.	(Zhang et al., 2015)
	Salicilato de metilo el día 20 a 3 dosis (200,400 y 800 mg/kg) hasta el día 24.	Ratones DBA/1 machos que fueron inmunizados de manera subcutánea en la base de la cola con 100 $\mu\text{g}$ de colágeno y el mismo volumen de Adyuvante completo de Freund.	Impidió la progresión de la artritis y el desarrollo de la enfermedad. Inhibió la producción de mediadores proinflamatorios, la fosforilación y translocación de NF-kb y la proliferación celular inducida por TNF- $\alpha$ .	(Xin et al., 2014)
	Pretratamiento con Salicilato de metilo 1,10 y 100 $\mu\text{M}$ durante 2 horas.	Células Humanas RA FLS incubadas con TNF- $\alpha$ (10 ng/ml)	Inhibición de la actividad de COX de manera no selectiva. Se inhibió mayormente la actividad de COX2 que	(Xin et al., 2014)



			la de COX1. Inhibió la fosforilación de NF-kb, Ikb $\alpha$ y p65, bloqueando la translocación nuclear de NF-kb en TNF- $\alpha$	
	Salicilato de metilo 200,400 y 800 mg/kg administrado por vía oral 45 días después.	Ratones BALB/c hembras a los que se le administró una inyección de pristano durante 4,5 meses (0,5 ml).	Antagonizó los niveles crecientes de múltiples tipos de anticuerpos y citocinas. Suprime la inflamación de las articulaciones y disminuye el índice del bazo y la expresión de marcadores inflamatorios. Inhibió la expresión de citoquinas inflamatorias y disminuyó los depósitos de inmunocomplejos de IgG y C3. Disminuyó las señales de NF-kb y JAK/STAT 3.	(He et al., 2016)

## 5. Conclusiones

A raíz de los datos obtenidos en la presente revisión podemos concluir:

1. Los aceites esenciales contenidos en aquellas plantas que refieren propiedades antiinflamatorias presentan moléculas aromáticas las cuales son las responsables de la acción antiinflamatoria. Un aceite esencial puede estar compuesto por varias moléculas y después del cribado, se concluye que 11 moléculas (Linalool, Citral, Geraniol, Terpineol, Eugenol, Cineol, Eugenol, Salicilato de metilo, B- Cariofileno,  $\alpha$ - Bisabolol y Cineol) presentan actividad contratada y estudios validados. Esto indica que existen aceites esenciales comúnmente utilizados que aún no cuentan con respaldo científico y que su uso por tanto es tradicional. La presencia de otras moléculas aromáticas puede potenciar el efecto antiinflamatorio de dichas moléculas, o pueden actuar a distintos niveles en una patología determinada.
2. Todas estas moléculas aromáticas cuentan con ensayos preclínicos, llevados a cabo mayormente en modelos murinos de inflamación aguda y/o crónica donde ejercen una disminución notable del proceso inflamatorio tanto a nivel macroscópico, como microscópico, acompañado de una reducción significativa de citoquinas proinflamatorias tales como TNF- $\alpha$ , e interleucinas (mayormente IL-6).
3. Entre los mecanismos descritos responsables de su acción antiinflamatoria se incluyen una disminución de la activación de las vías de señalización de las MAPK, JAK/STAT y Nf-kb.
4. Los resultados obtenidos procedentes de los diversos ensayos disponibles parecen ser prometedores y respaldan la utilidad de los aceites esenciales en el tratamiento de diversas patologías que cursan con inflamación, tales como bronquitis, Alzheimer, enfermedades inflamatorias intestinales, Parkinson, artritis, artrosis, entre otras, pudiendo llegar a sustituir tratamientos farmacológicos actuales en dichas patologías, facilitando el tratamiento o mejorando los efectos secundarios que la terapia actual provoca.
5. Finalmente, la comparación de estas moléculas aromáticas extraídas del aceite esencial de diferentes plantas con fármacos ya comercializados también ha concluido que su eficacia es comparable y podría ser el punto de partida de creación de nuevos fármacos antiinflamatorios.

## 6. Bibliografía

- Alonso G. Inflamación. Datos 2010;1–3.
- Amorim JL, Simas DLR, Pinheiro MMG, Moreno DSA, Alviano CS, Da Silva AJR, et al. Anti-



inflammatory properties and chemical characterization of the essential oils of four Citrus species. *PLoS One* 2016;11:1–18.

- Baudoux D, Breda M.L. Aceites esenciales Quimiotipados. *Aromaterapia científica* 2015.
- Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils - A review. *Food Chem Toxicol* 2008;46:446–75.
- Barboza JN, da Silva Maia Bezerra Filho C, Silva RO, Medeiros JVR, de Sousa DP. An overview on the anti-inflammatory potential and antioxidant profile of eugenol. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018.
- Basha RH, Sankaranarayanan C.  $\beta$ -Caryophyllene, a natural sesquiterpene lactone attenuates hyperglycemia mediated oxidative and inflammatory stress in experimental diabetic rats. *Chem Biol Interact* 2016;245:50–8.
- Bastos VPD, Gomes AS, Lima FJB, Brito TS, Soares PMG, Pinho JPM, et al. Inhaled 1,8-cineole reduces inflammatory parameters in airways of ovalbumin-challenged guinea pigs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;108:34–9.
- Batista PA, De Paula Werner MF, Oliveira EC, Burgos L, Pereira P, Da Silva Brum LF, et al. The antinociceptive effect of (-)-linalool in models of chronic inflammatory and neuropathic hypersensitivity in mice. *J Pain* 2010;11:1222–9.
- Bento AF, Marcon R, Dutra RC, Claudino RF, Cola M, Leite DFP, et al.  $\beta$ -caryophyllene inhibits dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through CB2 receptor activation and PPAR $\gamma$  pathway. *Am J Pathol* 2011;178:1153–66.
- Brito RG, Guimarães AG, Quintans JSS, Santos MRV, De Sousa DP, Badaue-Passos D, et al. Citronellol, a monoterpene alcohol, reduces nociceptive and inflammatory activities in rodents. *J Nat Med* 2012;66:637–44.
- Campos CA, Lima BS, Trindade GGG, Souza EPBSS, Mota DSA, Heimfarth L, et al. Anti-hyperalgesic and anti-inflammatory effects of citral with  $\beta$ -cyclodextrin and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes in animal models. *Life Sci* 2019;229:139–48.
- Cavalcante HAO, Silva-Filho SE, Wiirzler LAM, Cardia GFE, Uchida NS, Silva-Comar FM de S, et al. Effect of (-)- $\alpha$ -Bisabolol on the Inflammatory Response in Systemic Infection Experimental Model in C57BL/6 Mice. *Inflammation* 2019.
- Chaudhary SC, Siddiqui MS, Athar M, Alam MS. Geraniol inhibits murine skin tumorigenesis by modulating COX-2 expression, Ras-ERK1/2 signaling pathway and apoptosis. *J Appl Toxicol* 2013;33:828–37.
- Chniguir A, Pintard C, Liu D, Dang PMC, El-Benna J, Bachoual R. Eugenol prevents fMLF-induced superoxide anion production in human neutrophils by inhibiting ERK1/2 signaling pathway and p47phox phosphorylation. *Sci Rep* 2019;9:1–11.
- EcuRed, 'Citral', EcuRed [Consultado el 6 de Marzo, 2020] [En línea]. Disponible en: <https://www.ecured.cu/index.php?title=Citral&oldid=3483866>
- De Fazio L, Spisni E, Cavazza E, Strillacci A, Candela M, Centanni M, et al. Dietary geraniol by oral or enema administration strongly reduces dysbiosis and systemic inflammation in dextran sulfate sodium-treated mice. *Front Pharmacol* 2016;7:1–11.
- Durán, Diego Camilo, et al. Estudio comparativo de la composición química de aceites esenciales de *Lippia alba* provenientes de diferentes regiones de Colombia, y efecto del tiempo de destilación sobre la composición del aceite. *Scientia et technica* 2007; 13:435-438.
- EDQM. Guía Sobre Aceites Esenciales En Productos Cosméticos. Minist Sanidad, Consum y Binestar Soc 2016;1:19.
- Emílio-Silva MT, Mota CMD, Hiruma-Lima CA, Antunes-Rodrigues J, Cárnio EC, Branco LGS. Antipyretic Effects of Citral and Possible Mechanisms of Action. *Inflammation* 2017;40:1735–41.
- Erum J Van, Dam D Van, Deyn PP De. *Journal of Neurosci Biobehav Rev* 2019;100632.
- Esmaeili F, Rajabnejhad S, Partoazar AR, Mehr SE, Faridi-Majidi R, Sahebgharani M, et al.



Anti-inflammatory effects of eugenol nanoemulsion as a topical delivery system. *Pharm Dev Technol* 2016;21:887–93.

- Fontes LBA, Dias D dos S, Aarestrup BJV, Aarestrup FM, Da Silva Filho AA, Corrêa JO do A.  $\beta$ -Caryophyllene ameliorates the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice. *Biomed Pharmacother* 2017;91:257–64.
- Francisco, A. R. L. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2013;53:1689–1699.
- Frolidi M, Lazzarin A, Zanussi C. The inflammatory process. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1990;10 Suppl 2:11–21.
- García de lorenzo y mateos A, López martínez J, Ssánchez castilla M. Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. *Med Intensiva* 2000;24:353–60.
- Gurruchaga J V. Inflamación. *An Cir (B Aires)* 1964;29:188–203.
- Hagvall L, Christensson JB. Cross-reactivity between citral and geraniol - Can it be attributed to oxidized geraniol? *Contact Dermatitis* 2014;71:280–8.
- Huang X, Liu Y, Lu Y, Ma C. Anti-inflammatory effects of eugenol on lipopolysaccharide-induced inflammatory reaction in acute lung injury via regulating inflammation and redox status. *Int Immunopharmacol* 2015;26:265–71.
- Huang Y, Yang XL, Ni YH, Xu ZM. Geraniol suppresses proinflammatory mediators in phorbol 12-myristate 13-acetate with A23187-induced HMC-1 cells. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:2897–903.
- Huo M, Cui X, Xue J, Chi G, Gao R, Deng X, et al. Anti-inflammatory effects of linalool in RAW 264.7 macrophages and lipopolysaccharide-induced lung injury model. *J Surg Res* 2013;180:47–54.
- Instituto de Dermatología Clínica Corachán, Etiología de la inflamación, Especialistas en dermatología (Barcelona). [online] (accessed February 13, 2020). <https://www.idermumbert.com/etiologia-de-la-inflamacion/>
- Islam Fakhrul, Khan A, Vaibhav K, Javed H, Tabassum R, Ahmed ME, et al. 1,8-Cineole (eucalyptol) mitigates inflammation in amyloid beta toxicated PC12 cells: Relevance to alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2014;39:344–52.
- Jayachandran M, Chandrasekaran B, Namasivayam N. Geraniol attenuates fibrosis and exerts anti-inflammatory effects on diet induced atherogenesis by NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Eur J Pharmacol* 2015;762:102–11.
- Jiang K, Zhang T, Yin N, Ma X, Zhao G, Wu H, et al. Geraniol alleviates LPS-induced acute lung injury in mice via inhibiting inflammation and apoptosis. *Oncotarget* 2017;8:71038–53.
- Kennedy-Feitosa E, Okuro RT, Pinho Ribeiro V, Lanzetti M, Barroso MV, Zin WA, et al. Eucalyptol attenuates cigarette smoke-induced acute lung inflammation and oxidative stress in the mouse. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;41:11–8.
- Khodabakhsh P, Shafaroodi H, Asgarpanah J. Analgesic and anti-inflammatory activities of Citrus aurantium L. blossoms essential oil (neroli): Involvement of the nitric oxide/cyclic-guanosine monophosphate pathway. *J Nat Med* 2015;69:324–31.
- Kim KY, Lee HS, Seol GH. 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. *J Pharm Pharmacol* 2015;67:1066–74.
- Koh KJ, Pearce AL, Marshman G, Finlay-Jones JJ, Hart PH. Tea tree oil reduces histamine-induced skin inflammation. *Br J Dermatol* 2002;147:1212–7.
- Lee EH, Shin JH, Kim SS, Joo JH, Choi E, Seo SR. Suppression of propionibacterium acnes-induced skin inflammation by laurus nobilis extract and its major constituent eucalyptol. *Int J Mol Sci* 2019;20.
- Lee SY, Chen PY, Lin JC, Kirkby NS, Ou CH, Chang TC. Melaleuca alternifolia Induces Heme Oxygenase-1 Expression in Murine RAW264.7 Cells through Activation of the Nrf2-ARE Pathway. *Am J Chin Med* 2017;45:1631–48.



- Lopez M. Los aceites esenciales. *Ámbito Farm* 2019;23:88–91.
- Ma D, He J, He D. Chamazulene reverses osteoarthritic inflammation through regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and NF- $\kappa$ B pathway in in-vitro and in-vivo models. *Biosci Biotechnol Biochem* 2020;84:402–10.
- Madridejos Mora R. NSAIDs and cardiovascular risk. *Aten Primaria* 2012;44:3–4.
- Martínez-Herrera A, Pozos-Guillén A, Ruiz-Rodríguez S, Garrocho-Rangel A, Vértiz-Hernández A, Escobar-García DM. Effect of 4-Allyl-1-hydroxy-2-methoxybenzene (Eugenol) on Inflammatory and Apoptosis Processes in Dental Pulp Fibroblasts. *Mediators Inflamm* 2016;2016.
- Mateen S, Rehman MT, Shahzad S, Naeem SS, Faizy AF, Khan AQ, et al. Anti-oxidant and anti-inflammatory effects of cinnamaldehyde and eugenol on mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients. *Eur J Pharmacol* 2019;852:14–24.
- Mateen S, Shahzad S, Ahmad S, Naeem SS, Khalid S, Akhtar K, et al. Cinnamaldehyde and eugenol attenuates collagen induced arthritis via reduction of free radicals and pro-inflammatory cytokines. *Phytomedicine* 2019;53:70–8.
- Merck and Co., Inc., Kenilworth, NJ, Manual MSD versión para público general, Tratamiento del dolor y la inflamación. [Consultado el 17 de Marzo de 2020] [En línea]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/fundamentos/rehabilitación/tratamiento-del-dolor-y-la-inflamación>
- Mnafigui K, Hajji R, Derbali F, Gammoudi A, Khabbabi G, Ellefi H, et al. Anti-inflammatory, Antithrombotic and Cardiac Remodeling Preventive Effects of Eugenol in Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction in Wistar Rat. *Cardiovasc Toxicol* 2016;16:336–44.
- Munoz-Perez VM, Ortiz MI, Ponce-Monter HA, Monter-Perez V, Barragan-Ramirez G. Anti-inflammatory and utero-relaxant effect of  $\alpha$ -bisabolol on the pregnant human uterus. *Korean J Physiol Pharmacol* 2018;22:391–8.
- National Center for Biotechnology Information. What is an inflammation?.[Consultado el 17 de febrero, 2020] [En línea]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279298/>
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. alpha-Bisabolol, CID=10586. [Consultado el 12 de marzo, 2020] [En línea]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10586>
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. beta-Caryophyllene, CID=5281515, [Consultado el 11 de marzo, 2020] [En línea]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281515#section=Structures>
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Eucalyptol, CID=2758, [Consultado el 11 de marzo, 2020] [En línea]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Eucalyptol>.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Eugenol, CID=3314, [Consultado el 16 de marzo, 2020] [En línea]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3314> [online].
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Geraniol, CID=637566, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Geraniol> [online]. (accessed March 9, 2020).
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Neral, CID=643779, [Consultado el 6 de marzo, 2020] [En línea]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Neral>.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Terpinen-4-ol, CID=11230, [Consultado el 12 de marzo, 2020] [En línea]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Terpinen-4-ol>.
- Ning J, Xu L, Zhao Q, Zhang Y yan, Shen C qing. The Protective Effects of Terpinen-4-ol on LPS-Induced Acute Lung Injury via Activating PPAR- $\gamma$ . *Inflammation* 2018;41:2012–7.
- Nishijima CM, Ganev EG, Mazzardo-Martins L, Martins DF, Rocha LRM, Santos ARS, et al.



- Citral: A monoterpene with prophylactic and therapeutic anti-nociceptive effects in experimental models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 2014;736:16–25.
- De O. Leite G, Leite LHI, De S. Sampaio R, Araruna MKA, De Menezes IRA, Da Costa JGM, et al. (-)- $\alpha$ -Bisabolol attenuates visceral nociception and inflammation in mice. *Fitoterapia* 2011;82:208–11.
  - Ojha S, Javed H, Azimullah S, Haque ME.  $\beta$ -Caryophyllene, a phytocannabinoid attenuates oxidative stress, neuroinflammation, glial activation, and salvages dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson disease. *Mol Cell Biochem* 2016;418:59–70.
  - Paul S, Choudhury R, Kumari N, Rastogi S, Sharma A, Singh V, et al. Is treatment with platelet-rich fibrin better than zinc oxide eugenol in cases of established dry socket for controlling pain, reducing inflammation, and improving wound healing? *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2019;45:76–82.
  - Peana AT, D'Aquila PS, Panin F, Serra G, Pippia P, Moretti MDL. Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Phytomedicine* 2002;9:721–6.
  - Pereira I, Severino P, Santos AC, Silva AM, Souto EB. Linalool bioactive properties and potential applicability in drug delivery systems. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 2018;171:566–78.
  - Pino J. Aceites Esenciales. Div Publicaciones UIS 2009:180.
  - Química orgánica básica y aplicada: de la molécula a la industria. vol 2 - Eduardo Primo Yúfera - Google Libros. Disponible en: [https://books.google.es/books?id=aU\\_aBXvAB3MC&pg=PA854&lpg=PA854&dq=citronellol+estructura+actividad&source=bl&ots=ywnMutip9q&sig=ACfU3U23uk\\_pQrV9dN5Ykc-tTao7dTcixQ&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwjxzaCm4boAhV15eAKHdAxCCIQ6AEwBnoECAsQAQ#v=onepage&q=citronellol estructura actividad&f=false](https://books.google.es/books?id=aU_aBXvAB3MC&pg=PA854&lpg=PA854&dq=citronellol+estructura+actividad&source=bl&ots=ywnMutip9q&sig=ACfU3U23uk_pQrV9dN5Ykc-tTao7dTcixQ&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwjxzaCm4boAhV15eAKHdAxCCIQ6AEwBnoECAsQAQ#v=onepage&q=citronellol estructura actividad&f=false) (Consultado el 6 de Marzo, 2020).
  - Raguso RA. More lessons from linalool: Insights gained from a ubiquitous floral volatile. *Curr Opin Plant Biol* 2016;32:31–6.
  - Ramadan M, Goeters S, Watzer B, Krause E, Lohmann K, Bauer R, et al. Chamazulene carboxylic acid and matricin: A natural prophen and its natural prodrug, identified through similarity to synthetic drug substances. *J Nat Prod* 2006;69:1041–5.
  - Rizzello F, Ricci C, Scandella M, Cavazza E, Giovanardi E, Valerii MC, et al. Dietary geraniol ameliorates intestinal dysbiosis and relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients: A pilot study. *BMC Complement Altern Med* 2018;18:1–11.
  - Rocha NFM, Rios ERV, Carvalho AMR, Cerqueira GS, Lopes ADA, Leal LKAM, et al. Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of (-)- $\alpha$ -bisabolol in rodents. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2011;384:525–33.
  - Ron Caspi, Richard Billington, Carol A Fulcher, Ingrid M Keseler, Anamika Kothari, Markus Krummenacker, Mario Latendresse, Peter E Midford, Quang Ong, Wai Kit Ong, Suzanne Paley, Pallavi Subhraveti, Peter D Karp, la base de datos MetaCyc de vías metabólicas y enzimas, *Nucleic Acids Research*, 2018;633-39.
  - Rufino AT, Ribeiro M, Sousa C, Judas F, Salgueiro L, Cavaleiro C, et al. Evaluation of the anti-inflammatory, anti-catabolic and pro-anabolic effects of E-caryophyllene, myrcene and limonene in a cell model of osteoarthritis. *Eur J Pharmacol* 2015;750:141–50.
  - Slavich GM, Giletta M, Helms SW, Hastings PD, Rudolph KD, Nock MK, et al. Interpersonal life stress, inflammation, and depression in adolescence: Testing Social Signal Transduction Theory of Depression. *Depress Anxiety* 2020;37:179–93. <https://doi.org/10.1002/da.22987>.
  - Song B, Huang G, Xiong Y, Liu J, Xu L, Wang Z, et al. Inhibitory effects of salidroside on nitric oxide and prostaglandin E<sub>2</sub> production in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *J Med Food* 2013;16:997–1003.
  - Song Y, Zhao H, Liu J, Fang C, Miao R. Effects of Citral on Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Inflammation* 2016;39:663–71.



- Tang F, Chen F, Ling X, Huang Y, Zheng X, Tang Q, et al. Inhibitory effect of methyleugenol on IgE-mediated allergic inflammation in RBL-2H3 cells. *Mediators Inflamm* 2015;2015:1–9.
- Tomić M, Popović V, Petrović S, Stepanović-Petrović R, Micov A, Pavlović-Drobac M, et al. Antihyperalgesic and antiedematous activities of bisabolol-oxides-rich matricaria oil in a rat model of inflammation. *Phyther Res* 2014;28:759–66.
- Usano-Aleman J, Palá-Paúl J, Díaz S. Aceites esenciales: conceptos básicos y actividad antibacteriana. *Reduca (Biología) Ser Botánica* 2014;7:60–70.
- Varga Z V., Matyas C, Erdelyi K, Cinar R, Nieri D, Chicca A, et al.  $\beta$ -Caryophyllene protects against alcoholic steatohepatitis by attenuating inflammation and metabolic dysregulation in mice. *Br J Pharmacol* 2018;175:320–34.
- Vinothkumar V, Manoharan S, Sindhu G, Nirmal MR, Vetrichelvi V. Geraniol modulates cell proliferation, apoptosis, inflammation, and angiogenesis during 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *Mol Cell Biochem* 2012;369:17–25.
- Wu Q, Yu L, Qiu J, Shen B, Wang D, Soromou LW, et al. Linalool attenuates lung inflammation induced by *Pasteurella multocida* via activating Nrf-2 signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2014;21:456–63.
- Xin W, Huang C, Zhang X, Xin S, Zhou Y, Ma X, et al. Methyl salicylate lactoside inhibits inflammatory response of fibroblast-like synoviocytes and joint destruction in collagen-induced arthritis in mice. *Br J Pharmacol* 2014;171:3526–38.
- Yadav N, Chandra H. 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 $\kappa$ B. *PLoS One* 2017;12:1–19.
- Yoo HJ, Jwa SK. Efficacy of  $\beta$ -caryophyllene for periodontal disease related factors. *Arch Oral Biol* 2019;100:113–8.
- Yu WN, Lai YJ, Ma JW, Ho CT, Hung SW, Chen YH, et al. Citronellol induces necroptosis of human lung cancer cells via TNF- $\alpha$  pathway and reactive oxygen species accumulation. *In Vivo (Brooklyn)* 2019;33:1193–201.
- Zhang X, Sun J, Xin W, Li Y, Ni L, Ma X, et al. Anti-inflammation effect of methyl salicylate 2-O- $\beta$ -D-lactoside on adjuvant induced-arthritis rats and lipopolysaccharide (LPS)-treated murine macrophages RAW264.7 cells. *Int Immunopharmacol* 2015;25:88–95.
- Zhao C, Sun J, Fang C, Tang F. 1,8-cineol attenuates LPS-induced acute pulmonary inflammation in mice. *Inflammation* 2014;37:566–72.