

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA
CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN ACUPUNTURA Y FITOTERAPIA



**FÓRMULA MAGISTRAL CON PROPIEDADES PARA EL
TRATAMIENTO DE INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN ACUPUNTURA Y FITOTERAPIA

PRESENTA

Med. Cir. Benjamín Antúnez Flores

Director:

Med. Esp. Acup. Fit. Moisés Salvador Castañeda Ramírez

Asesor:

Dra. María de los Ángeles Fortis Barrera

Diciembre de 2022

EL JURADO DESIGNADO POR LA DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD DE LA UNIDAD IZTAPALAPA APROBÓ LA IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS QUE PRESENTÓ:

Med. Cir. Benjamín Antúnez Flores

El día 21 de diciembre de 2022

Sinodales:

Presidente:

Dr. Gerardo Blancas Flores

Secretario:

Dr. Abraham Giacoman Martínez

Vocal:

Dra. Maria de los Ángeles Fortis

Barrera

COMITÉ TUTORAL

DIRECTOR DE LA IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

Med. Esp. Acup. Fit. Moisés Salvador Castañeda Ramírez

Profesor Asociado B

Departamento de Ciencias de la Salud

Unidad Iztapalapa

Universidad Autónoma Metropolitana

ASESOR DE LA IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

Dra. María de los Ángeles Fortis Barrera

Profesor Titular C

Departamento de Ciencias de la Salud

Unidad Iztapalapa

Universidad Autónoma Metropolitana

La presente investigación se realizó en la:

Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Hera y Bety por ser el motor de lo que realizo

A mis padres por procrearme y guiarme

A mis Maestros – Doctores por su confianza y orientación

A mis compañeros y colegas: Francia, Sofia, Eduardo y Luis,

Lili por ser mi dupla en esta pandemia, al Dr Castellanos

por su asesoría externa. A mi terapeuta Tania y

al famoso Huangdi

A mis familiares y amigos por su amor y soporte

A mis pacientes por su apoyo y enseñanza

Y principalmente a Dios por permitirme estar aquí

RESUMEN

Introducción

El uso combinado de extractos de hierbas que se utilizó como medida preventiva y tratamiento en el brote causado por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) en la ciudad de Hong Kong en 2003, nos hizo proponer una fórmula magistral para las afecciones respiratorias virales: “resfriado común, influenza y SARS CoV-2”.

La sinergia de las propiedades de los componentes de la fórmula magistral (FM) puede regular al organismo, siendo un tratamiento preventivo y de sostén para estas viremias.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica intencionada con el fin de poder identificar los componentes más idóneos para una FM la cual prevenga y trate afecciones respiratorias virales. Las búsquedas fueron del tipo electrónico y manual de varias fuentes bibliográficas: artículos, biblioteca digital, guías de práctica clínica, libros, ligas en internet, normas oficiales y revistas. La base de datos utilizada en los artículos fue PubMed. Estas fuentes bibliográficas utilizadas se contemplaron para cubrir los temas y subtemas de esta revisión.

Resultados

Se revisaron 87 fuentes bibliográficas, las cuales afirmaron y sustentaron que los componentes de la FM: Sábila, Jengibre, Tomillo, Canela, Limón y Magnesio, sí tienen el efecto deseado, inmunoestimulante. Además, las propiedades

encontradas en estos componentes de la fórmula magistral: analgésico, angioprotector, antialérgico, antibacteriano, antihiperlipémico, antihipertensivo, antiinflamatorio, antinociceptivo, antioxidante, antipirético, antitrombótico, antitumoral, antitusivo, antiviral, beneficia el movimiento ciliar, broncodilatador, hipnótico, inmunomodulador y mucolítico. Al realizar sinergia y actuar sobre el organismo, podrían ser prescritas en afecciones respiratorias virales y de manera específica: Rinitis común, Influenza y COVID-19.

Conclusión

Con la nueva Pandemia COVID-19, el mundo espera una vacuna eficaz. La nutrición y Fitoterapia desempeñan un papel importante y seguro para ayudar a mitigar la morbilidad y la mortalidad de las infecciones respiratorias virales.

Las plantas medicinales y el magnesio-vitamina D, son medulares para la función inmunológica y la resiliencia celular, una deficiencia en cualquiera de ellos puede contribuir a la tormenta de citocinas en la infección por el SARS CoV-2.

Relevancia para los pacientes

Como se demostró en las revisiones sistemáticas de los componentes de la FM y el compuesto del magnesio, sus propiedades y efectos biológicos pueden contrarrestar las afecciones virales: resfriado común, influenza y SARS CoV-2. Y considerar a la FM como un tratamiento de primera elección, preventivo y coadyuvante.

Palabras clave: infecciones respiratorias virales, resfriado común, influenza, SARS CoV-2, COVID-19, tratamiento antiviral, plantas antivirales, plantas inmunoestimulantes, cloruro de magnesio.

ABSTRACT

Introduction

The combined use of herbal extracts that was used as a preventive measure and treatment in the outbreak caused by severe acute respiratory syndrome in the city of Hong Kong in 2003, made us propose a masterful formula for viral respiratory conditions “common cold, influenza and SARS CoV-2”.

The synergy of the properties of the components of the masterful formula can regulate the organism, being a preventive and support treatment for these viremias.

Method

An intentional bibliographic searching was carried out in order to be able to identify the most suitable components for a masterful formula which prevents and treats viral respiratory conditions. The searches were of electronic and manual type of various bibliographic sources: articles, digital library, clinical practice guidelines, books, internet links, official standards and magazines. The database used in the articles was PubMed. These bibliographic sources used, were considered to cover the themes and sub-themes of this review.

Results

87 bibliographic sources were reviewed, which affirmed and supported that the components of the master formula: aloe vera, ginger, thyme, cinnamom, lemon and magnesium have the desired effect, immunostimulant. In addition, the properties found in these components of the masterful formula: analgesic,

angioprotective, antiallergic, antibacterial, antihyperglycemic, antihypertensive, antiinflammatory, antinociceptive, antioxidant, antipyretic, antithrombotic, antitumor, antitussive, antiviral, benefits ciliary movement, bronchodilator, hypnotic, immunomodulatory and mucolytic. By performing synergy and acting on the body, it could be prescribed in viral respiratory conditions and specifically: Common rhinitis, Influenza and COVID-19.

Conclusion

With this new COVID-19 pandemics, the world is waiting for an effective vaccine. Nutrition and Phytotherapy play an important and safe role in helping to mitigate the morbidity and mortality from viral respiratory infections.

Medicinal plants and magnesium-vitamin D, are essential for immune function and cellular resilience, a deficiency in any of them can contribute to the cytokine storm in SARS CoV-2 infection.

Relevance to patients

As demonstrated in the systematic reviews of the components of the Magisterial Formula (MF) and the magnesium compound, its properties and biological effects can counteract viral conditions: common cold, influenza and SARS CoV-2. And consider MF as a treatment of first choice, preventive and adjuvant.

Key words: viral respiratory infections, common cold, influenza, SARS CoV-2, COVID-19, antiviral treatment, antiviral plants, immunostimulant plants, magnesium chloride.

PRINCIPALES ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

5 HT	Serotonina
AA	Ácido araquidónico
ABT'S	Agente oxidante de diversos compuestos
ACE₂	Enzima convertidora de angiotensina II
ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterasa
AE	Aceite esencial
AGE	Ácidos grasos esenciales
ALA	Ácido alfa linoléico
ALP	Prueba de fosfatasa alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa o GPT
ARNm	ARN mensajero
ASL	Aspartato aminotransferasa o AST o GOT
BaCl₂	Cloruro de Bario
CaCl₂	Cloruro de Calcio
CC	Canela del tipo Cinnamomum cassia

CHOLt	Colesterol total
CHOL	Colesterol
CK	Creatinina cinasa
COVID 19	Enfermedad de Coronavirus 2019
COX	Ciclooxigenasa (s)
CREB	Proteína que actúa como factor de transcripción
CRF	Fatiga relacionada con el cáncer
CRUP	Laringotraqueobronquitis
CZ	Canela del tipo <i>Cinnamomum zeylanicum</i>
DGLA	Ácido dihomo gamma linolénico
DHA	Ácido docosaheptaenoico
DIP	Dipirona, metamizol
DPPH	Radial 1,1 difenil 2 picrilhidrazil
EA	Enfermedad de Alzheimer
ED	Relación de vasodilatación dependiente del endotelio
EF	Extracto fluido
EFA	Ácidos grasos esenciales

EIVR	Relación de vasodilatación independiente del endotelio
EMA	Agencia Europea del Medicamento
eNOS	Óxido nítrico sintetasa endotelial
EP	Enfermedad de Parkinson
EPA	Ácido eicosapentaenoico
EPA	Agencia Estatal de Protección Ambiental
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ESCOP	Cooperadora Científica Europea sobre Fitoterapia
ET1	Endotelina 1
EXON	Exonucleasa
FM	Fórmula magistral
FSPT	Fisiopatología
GCSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GLA	Ácido gamma linoléico
GLUT 4	Transportador de glucosa tipo 4

GMC SF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
GRAS	Sustancias generalmente reconocidas como seguras
GSH	Glutación reducido
HA	Hemaglutinina
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HMgS	Suplementación con alto contenido de magnesio
HOMA IR	Parámetro de sensibilidad a la insulina
HOMAβ	Disfunción de células β
hrsACE2	ACE 2 de grado clínico recombinante
IAM	Infarto agudo al miocardio
IFN	Interferón
IFNR	Receptor de interferón
IL	Interleucina (s)
ILC2	Células linfoides innatas
IMgS	Suplementación intermedia de magnesio

iNOS	Óxido nítrico sintetasa
IRAs	Infecciones respiratorias agudas
IRF3	Interferón tipo 3
JAK STAT	Janus cinasas transductores de la señal y activadores de la transcripción
K	Una actividad que se realiza constante
KCl	Cloruro de potasio
LA	Ácido linoleico
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LD50	Dosis letal media
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LMgS	Suplementación baja de magnesio
LO	Lipoxigenasa
LPO	Peroxidación de lípidos
LT	Leucotrieno (s)
LXA4	Lipoxina A 4

MAPK	Proteínas cinasas activada por mitógenos
MCP 1	Proteína quimioatrayente de monocitos 1
MERS CoV	Síndrome respiratorio del Medio Oriente
Mg	Magnesio
MgCl₂	Cloruro de magnesio
mGLU1	Glutamato metabotrópico tipo 1
MgSO₄	Sulfato de magnesio
Mg T	L-treonato de magnesio
MIS-C	Síndrome inflamatorio multisistémico
MnSOD	Superóxido dismutasa dependiente de magnesio
NA	Neuraminidasa
NaCl	Cloruro de sodio
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NF-KB	Factor nuclear kappa beta
NO	Óxido nítrico
NO₂	Dióxido de nitrógeno
NOS2	Óxido nítrico sintasa 2

nsp3 y nsp5	Proteasas virales
nsps	Proteínas no estructurales
PAD	Presión arterial diastólica
PAI	Inhibidor del activador del plasminógeno
PAS	Presión sistólica
PB1, PB2 Y PA	Polimerasas
PCR	Proteína C reactiva
PG	Prostaglandina (s)
PI3K-Akt	Fosfatidilinositol 3 quinasa-proteína quinasa B
PRR	Receptores de reconocimiento de patógenos
PUFA	Ácidos grasos poliinsaturados
RAAS	Sistema renina angiotensina aldosterona
RBD	Receptor para subunidad 1 en la COVID
RdRp	Polimerasa de ARN
RGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
RNL	Reacción neutrófilo linfocito
rNMDA	Receptor N metil D aspartato

RNS	Especies reactivas de nitrógeno
ROS	Especies reactivas de Oxígeno
SARS CoV	Síndrome respiratorio agudo severo inducido por Coronavirus
SARS CoV 2	Síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus 2
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
SGK 1	Glucocorticoides
SII	Síndrome de intestino irritable
SNC	Sistema nervioso central
SOD	Superóxido dismutasa
SRF	Insuficiencia respiratoria grave
SVCT2	Transportador de vitamina C dependiente de Na ⁺
SΣ	Simpático
TA	Tensión arterial
TG	Triglicéridos
TGFβ	Factor de crecimiento transformador - beta
TMPRSS2	Proteasa transmembrana serina 2

TNFα	Factor de necrosis tumoral - alfa
TnT	Tumor sin tratamiento
Treg	Células T reguladoras
TRPM6	Receptor potencial transitorio de melastatina
TX	Tromboxano (s)
VCAM1	Molécula de adhesión de células vasculares 1
VEGF	Factor del crecimiento del endotelio vascular
VEGFR₂	Receptor 2 del factor del crecimiento del endotelio vascular
VRNP	Ribonucleo proteínas virales
vWF	Factor de von Willerbrand

ÍNDICE GENERAL

Resumen	vi
Introducción	vi
Método	vi
Resultados	vi
Conclusión	vii
Relevancia para los pacientes	vii
Palabras claves	viii
Abstract	viii
Introduction	viii
Method	viii
Results	ix
Conclusion	ix
Relevance to patients	ix
Key words	x
Principales Abreviaturas y acrónimos	xi
Índice general	xx
1. Introducción	1
2. Métodos	2
2.1. Objetivo	2
2.2. Objetivos específicos	2
2.3. Diseño y estrategia de búsqueda	2

2.4. Criterios de inclusión	5
2.5. Limitaciones	5
2.6. Descripción general de los resultados de la búsqueda	6
2.7. Resultados de la búsqueda	6
3. Resultados	8
3.1. Infecciones respiratorias agudas de origen viral	8
3.2. Antecedentes	9
3.3. Cuadro clínico	13
3.4. Diagnóstico	19
3.5. Epidemiología	20
3.6. Patogenia	21
3.6.1. Patogenia del resfriado común	24
3.6.2. Patogenia de la Influenza	24
3.6.3. Patogenia de la COVID-19	25
3.7. Fisiopatología	26
3.7.1. Fisiopatología del resfriado común	26
3.7.2. Fisiopatología de la Influenza	27
3.7.3. Fisiopatología de la COVID-19	34
3.8. Tratamiento	42
3.8.1. Tratamiento convencional	42
3.8.1.1. Tratamiento en el resfriado común	42
3.8.1.2 Tratamiento en la Influenza	42
3.8.1.3 Tratamiento en la COVID-19	45

3.9. Fitoterapia e Inmunidad	50
3.9.1 Fórmula magistral: una propuesta de tratamiento	50
3.9.1.1. Definición de fórmula magistral	50
3.9.1.2. Definición de inmunoestimulante	50
3.9.1.3. Caracterización de los elementos terapéuticos en una fórmula magistral para enfermedades respiratorias de etiología viral	51
3.10. Inmunidad generalidades	51
3.10.1. Inmunidad del resfriado común	99
3.10.2. Inmunidad de la Influenza	99
3.10.3. Inmunidad de la COVID-19	102
3.11. Usos tradicionales de los componentes sugeridos de la fórmula magistral: sábila, canela, limón, tomillo, jengibre y compuesto de magnesio	117
3.12. Evidencias encontradas de los efectos biológicos de los componentes de la fórmula magistral y compuesto de magnesio	119
3.13. Formulación y formula farmacéutica	121
3.14. Monografías de los componentes de la fórmula magistral	122
3.14.1 <i>Aloe vera</i>	123
3.14.1.1. Nombre científico	123
3.14.1.2. Nombres comunes	123
3.14.1.3. Parte utilizada en terapéutica	123
3.14.1.4. Componentes químicos	123
3.14.1.5. Efectos farmacológicos y biomédicos	125

3.14.1.6. Indicaciones	132
3.14.1.7. Efectos colaterales, adversos e idiosincráticos	132
3.14.1.8. Interacciones	133
3.14.1.9. Contraindicaciones y precauciones	134
3.14.1.10. Uso en poblaciones específicas	135
3.14.1.11. Toxicidad y tratamiento	135
3.14.1.12. Dosificación y administración	136
3.14.1.13. Uso combinado con otros fitomedicamentos	137
<i>3.14.2. Cinnamomum zeylanicum</i>	139
3.14.2.1. Nombre científico	139
3.14.2.2. Nombres comunes	139
3.14.2.3. Parte utilizada en terapéutica	139
3.14.2.4. Componentes químicos	139
3.14.2.5. Efectos farmacológicos y biomédicos	139
3.14.2.6. Indicaciones	145
3.14.2.7. Efectos colaterales, adversos e idiosincráticos	145
3.14.2.8. Interacciones	146
3.14.2.9. Contraindicaciones y precauciones	147
3.14.2.10. Uso en poblaciones específicas	148
3.14.2.11. Toxicidad y tratamiento	148
3.14.2.12. Dosificación y administración	149
3.14.2.13. Uso combinado con otros fitomedicamentos	150
<i>3.14.3. Citrus limonum</i>	151

3.14.3.1. Nombre científico	151
3.14.3.2. Nombres comunes	151
3.14.3.3. Parte utilizada en terapéutica	151
3.14.3.4. Componentes químicos	151
3.14.3.5. Efectos farmacológicos y biomédicos	152
3.14.3.6. Indicaciones	157
3.14.3.7. Efectos colaterales, adversos e idiosincráticos	158
3.14.3.8. Interacciones	158
3.14.3.9. Contraindicaciones y precauciones	159
3.14.3.10. Uso en poblaciones específicas	159
3.14.3.11. Toxicidad y tratamiento	159
3.14.3.12. Dosificación y administración	160
3.14.3.13. Uso combinado con otros fitomedicamentos	161
<i>3.14.4. Thymus vulgaris</i>	162
3.14.4.1. Nombre científico	162
3.14.4.2. Nombres comunes	162
3.14.4.3. Parte utilizada en terapéutica	162
3.14.4.4. Componentes químicos	162
3.14.4.5. Efectos farmacológicos y biomédicos	163
3.14.4.6. Indicaciones	167
3.14.4.7. Efectos colaterales, adversos e idiosincráticos	168
3.14.4.8. Interacciones	168
3.14.4.9. Contraindicaciones y precauciones	169

3.14.4.10. Uso en poblaciones específicas	169
3.14.4.11. Toxicidad y tratamiento	169
3.14.4.12. Dosificación y administración	170
3.14.4.13. Uso combinado con otros fitomedicamentos	171
<i>3.14.5. Zingiber officinale</i>	173
3.14.5.1. Nombre científico	173
3.14.5.2. Nombres comunes	173
3.14.5.3. Parte utilizada en terapéutica	173
3.14.5.4. Componentes químicos	173
3.14.5.5. Efectos farmacológicos y biomédicos	174
3.14.5.6. Indicaciones	179
3.14.5.7. Efectos colaterales, adversos e idiosincráticos	180
3.14.5.8. Interacciones	180
3.14.5.9. Contraindicaciones y precauciones	181
3.14.5.10. Uso en poblaciones específicas	182
3.14.5.11. Toxicidad y tratamiento	183
3.14.5.12. Dosificación y administración	184
3.14.5.13. Uso combinado con otros fitomedicamentos	186
<i>3.14.6. Cloruro de Magnesio</i>	187
3.14.6.1. Nombre científico	187
3.14.6.2. Nombres comunes	187
3.14.6.3. Parte utilizada en terapéutica	187
3.14.6.4. Química	187

3.14.6.5. Efectos farmacológicos y biomédicos	188
3.14.6.6. Indicaciones	229
3.14.6.7. Efectos colaterales, adversos e idiosincráticos	231
3.14.6.8. Interacciones	231
3.14.6.9. Contraindicaciones y precauciones	232
3.14.6.10. Uso en poblaciones específicas	232
3.14.6.11. Toxicidad y tratamiento	232
3.14.6.12. Dosificación y administración	236
3.14.6.13. Uso combinado con otros fitomedicamentos	237
4. Discusión	239
5. Perspectivas	245
Bibliografía	246
Anexos	257
	232
	233
	246

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas (IRAs) son las enfermedades más frecuentes a lo largo de toda la vida de los seres humanos (Morales y col., GPC).

IRAs son la segunda causa de morbilidad tanto en niños como en adultos a nivel mundial son causadas por varios microorganismos que incluyen una variedad de bacterias y virus (Marimón & Navarro. 2017).

Estos padecimientos han pasado a ser una situación de salud pública, afectando una gran cantidad de la población a nivel mundial con tratamientos costosos y de poco éxito dado que son enfermedades multifactoriales. Produciendo un gran impacto negativo en la calidad de vida y disminuye la sobrevivencia (Asúnsolo & Ortega. 2020; Bhoomika y col., 2021).

Considerando todo lo anterior es importante buscar nuevas alternativas, una “FM” menos costosa y más efectiva para el tratamiento de estas enfermedades. Existen evidencias de la efectividad de algunas plantas medicinales y compuestos químicos que pueden ser útiles como es el caso en África y Argentina (Ramírez y col., 2016; Bhoomika y col., 2021).

2. MÉTODOS

2.1. Objetivo

Examinar la literatura científica para determinar la actividad de una fórmula magistral, con propiedades para el tratamiento de infecciones respiratorias virales.

2.2. Objetivos específicos

Seleccionar las plantas más idóneas para la fórmula magistral con efecto en: resfriado común, influenza y la COVID-19; “Infecciones respiratorias virales”.

Describir algunos de los componentes de las 5 plantas medicinales y del magnesio que conforman la fórmula magistral.

Conocer el efecto de algunos de los componentes activos de las plantas y del magnesio que constituyen la fórmula magistral, en la mejora de las infecciones respiratorias virales.

2.3. Diseño y Estrategia de Búsqueda

El presente trabajo consiste en una revisión narrativa. Se realizaron búsquedas de tipo manual y electrónico, en varias fuentes bibliográficas: artículos, biblioteca digital, guías de práctica clínica, libros, ligas en internet, norma oficial y revistas.

Con respecto a la búsqueda de artículos, se realizó en la base de datos PubMed.

Para seleccionar las fuentes a consultar en esta revisión, se llevaron distintas estrategias de búsqueda definidas en el Esquema 1. La recopilación de datos se comenzó en diciembre de 2020 y finalizó a finales de febrero de 2022, con un total de 87 bibliografías.

Todas las fuentes que se contemplaron, se escogieron con el fin de poder completar los temas y subtemas de esta revisión : Introducción, Infecciones respiratorias agudas de origen viral, Antecedentes, Cuadro clínico, Diagnostico, Epidemiología, Patogenia, Fisiopatología e Inmunidad específica del “Resfriado común, Gripe y SARS CoV 2”, Tratamiento convencional, Usos tradicionales de los componentes de la fórmula magistral : Sábila, Jengibre, Limón, Canela, Tomillo y Magnesio, Evidencias encontradas de los efectos biológicos de los compuestos de la fórmula magistral y del magnesio, “Monografías”, fórmula magistral, una propuesta de tratamiento.

Esquema 1. Estrategia de búsqueda en fuentes de datos

INMUNIDAD

- L Inmunología y genética
- L Inmunología básica
"funciones y trastornos del sistema inmunitario"
- L Respuesta inmunitaria
- L Inmunología
- L Respuesta inmunoinflamatoria en COVID-19

INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS

- A COVID-19-Influenza "coexistencia"
- A COVID-19. Historia, Epidemiología
- A SARS CoV-2-Influenza "comparativa"
- A COVID-19 a 6 meses de pandemia
- L NEUMOLOGÍA Resfriado común-Influenza
- R Gripe-Resfriado común
- M Influenza, clínica y patogenia
- L "virtual" Patología inflamatoria-faringe
- R Conjuntivitis

Fuentes complementarias

- L Toxicología
- L Farmacopea
- L Farmacología
- L Fisiopatología
- L Fisiología
- L Diagnostico clínico y tratamiento
- L Bioquímica
- L Diccionario medico
- M GPC IRAS "México"
- M GPC IRAS "Colombia"
- I NOM-etiquetado tratamientos herbolarios
- I PLM "ligas internet"

FITOTERAPIA

- L Medicina Herbaria
- L Medicina Herbaria-Interacciones
- L Medicina Herbaria-Biomolecular
- L Tratado de Fitoterapia
- L Fitoterapia-Vademecum
- I Biblioteca digital, MTM-UNAM
- I Glosario de Fitoterapia

Abreviaturas: L – libros, A – artículos, R – revistas,
M – manual, I – internet, GPC – guía de práctica clínica,
NOM – norma oficial mexicana, PLM – vademécum,
MTM – medicina tradicional mexicana, Mg – magnesio,
MgCl₂ – cloruro de magnesio, DM – diabetes mellitus,
HAS – hipertensión arterial sistémica, MTC – medicina
tradicional china, AE – aceite esencial, Tx – tratamiento,
COVID-19 – enfermedad por coronavirus de 2019,
SARS CoV-2 – síndrome respiratorio agudo severo por
coronavirus 2.

búsqueda – electrónica

búsqueda – manual

búsqueda electrónica
PUBMED

búsqueda manual

FORMULA MAGISTRAL "componentes"

MAGNESIO

- Magnesio (Mg)-inflamación A
- Cloruro de magnesio(MgCl₂) aplicaciones-bioquímicas A
- Mg-vitamina D-disfunción inmune A
- Mg-Diabetes mellitus (DM) A
- Mg inflamación-tumor A
- Mg toxicidad-iatrogenia A
- Mg DM-Hipertensión arterial sistémica (HAS) A
- Mg angioprotector A
- Mg inflamación-respuesta inmune, sal-HAS A
- Homeostasis Mg patogenia A
- Mg DM sensibilidad-insulina A
- MgCl₂ comportamiento "psique"-bioquímica A
- Inmunidad adaptativa-innata-Mg "canales" A

Medicina Tradicional China

- Efecto inmunomodulador A
- "actividad antiviral"

Citrus limonum

- limón MTC fitoquímica A
- "efectos biológicos"
- AE (aceite esencial) propiedades-limón A
- Efectos biológicos, limón AE A
- AE limón-magnesio A
- "antibacteriano-antiinflamatorio"

Thymus vulgaris

- Tratamiento (Tx) tos compuestos-timol A
- Tx herbario para la tos A
- usos médicos tomillo y otras plantas A
- tomillo AE aplicación terapéutica A
- efecto extracto tomillo/bronquio-tráquea-cáncer A

Cinnamomum zeylanicum

- propiedades de la canela A

Zingiber officinale

- usos terapéuticos, principios activos-Gengibre A

Aloe vera

- toxicidad-efectos adversos. Sabila A
- antioxidante natural-aloe A
- propiedades, principios activos-aloe A

Fuentes complementarias

- Fitoterapia-COVID-19 A
- Plantas antivirales A
- Antioxidante, antiinflamatorio plantas A
- "COVID-19-patogénesis"
- Antioxidante, antiviral, antimicrobiano A
- "medicina herbaria"
- Tratamiento herbario COVID-19 A
- "sintomático"

- Fitoterapia en Enfs. A
- "articulares"

- Rabdomiólisis-Nefrología R

2.4. Criterios de inclusión

Las fuentes han sido escogidas y revisadas según los siguientes criterios de inclusión:

- Fuentes sin limitación en la cobertura cronológica, pero la mayoría de las fuentes recientes.
- Fuentes en idioma español e inglés.
- Fuentes de datos nacionales e internacionales
- Diseño del estudio: Sin restricción, la mayoría de las fuentes consultadas son revisiones sistemáticas.
- Fuentes de las que he tenido acceso al texto completo en su mayoría.
- Fuentes en donde el foco de estudio sean los temas principales de esta revisión.
- Artículos y libros donde se utilice la Fitoterapia o medicina herbaria, como opción de tratamiento en afecciones respiratorias virales.

2.5. Limitaciones

La principal limitación fue la falta de artículos de texto completo exentos de pago. También se debe destacar el limitado número de trabajos con diseño experimental adecuado de Fitoterapia y afecciones respiratorias virales.

2.6. Descripción general de los resultados de la búsqueda

El número total de fuentes bibliográficas fue un total de 87, las cuales 86 fuentes cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron revisados a título, resumidos y leídos a textos completos y seleccionados finalmente los necesarios para sustentar los objetivos planteados. Estos documentos fueron clasificados en función a los temas centrales de investigación: la inmunidad, afecciones respiratorias virales “resfriado común, influenza o gripe y COVID-19”, Fitoterapia, fuentes complementarias tanto de asignaturas médicas y de Fitoterapia, Componentes de la fórmula magistral “*Aloe vera*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Citrus limonum*, *Thymus vulgaris*, *Zingiber officinale* y suplemento de magnesio”

2.7. Resultados de la búsqueda

De las fuentes bibliográficas utilizadas: Se consultaron un total de **38 artículos** (6 de Infecciones respiratorias virales, 13 del compuesto químico del magnesio, 1 de medicina tradicional china, 4 del *Citrus limonum*, 5 del *Thymus vulgaris*, 1 de *Zingiber officinale* y 1 de *Cinnamomum zeylanicum*, 3 del *Aloe vera* y finalmente 11 artículos complementarios de extractos herbarios. En segundo lugar, se consultaron los **libros**, con **20** ejemplares (7 libros de inmunología, 5 de fitoterapia, 9 textos de asignaturas complementarias (bioquímica, diagnóstico clínico y tratamiento, diccionario médico, farmacología, farmacopea, fisiología, fisiopatología, neumología y toxicología) y 1 libro virtual de patología inflamatoria de faringe. Con la herramienta del **internet**, **4** fuentes de consulta: una Norma

Oficial Mexicana - "Etiquetado de tratamientos herbolarios"-, un vademécum de interacciones-PLM, un glosario de fitoterapia y una biblioteca digital de medicina tradicional mexicana de la UNAM. **3 Manuales:** dos guías de práctica clínica con temática de infecciones de vías respiratorias, una de ellas mexicana y la otra colombiana, así como un manual sobre la Influenza-clínica y patogenia. De igual forma **3 revistas**, dos con temática de infecciones respiratorias agudas virales y la otra de nefrología, con la cual se abordó la rabdomiólisis.

3. Resultados

3.1. Infecciones respiratorias agudas de origen viral

Se define a la infección respiratoria aguda como el conjunto de infecciones del aparato respiratorio causadas por microorganismos: virus, bacterias y otros, con un periodo inferior a 15 días, con la presencia de uno o más síntomas o signos clínicos como: tos, rinorrea, obstrucción nasal, odinofagia, otalgia, disfonía, respiración ruidosa, dificultad respiratoria; los cuales pueden estar o no acompañados de fiebre (Morales y col, GPC; GPC, IMSS 2009).

Siendo la infección respiratoria aguda la primera causa de morbimortalidad en nuestro medio, como también de consulta a los servicios de salud y de hospitalización en menores de cinco años, y que, dependiendo de la intensidad y el compromiso del estado general, pueden ser leves, moderadas o graves, siendo estas últimas responsables de una mortalidad importante en lactantes y menores de cinco años (Morales y col, GPC; GPC, IMSS 2009).

Se consideran infecciones respiratorias agudas a: el resfriado común, la influenza, la faringoamigdalitis, la otitis, el crup, la bronquitis, la neumonía (Morales y col, GPC; GPC, IMSS 2009) y la recientemente incluida, COVID-19. Tanto la Influenza como la COVID-19 (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020) son enfermedades peligrosas capaces de causar la muerte (**Figura 3**).

3.2. Antecedentes

Las enfermedades virales continúan siendo un problema de salud importante en todo el mundo. Los rinovirus y los virus de la influenza son responsables de la mayoría de las infecciones respiratorias agudas (Kowalczyk y col., 2020).

El resfriado común es un padecimiento muy repetitivo en la línea de vida de los individuos, con síntomas benignos que desaparecen por sí solos en unos días. Lo puede padecer toda la población sin importar edad, sexo o zona geográfica. Debido a la existencia de numerosos tipos serológicos de rinovirus, adenovirus y otros virus; los pacientes permanecen susceptibles a lo largo de su vida (Tierney y col., 2006).

La influenza se origina de la palabra latina “influentia o influencia”. Y la primera referencia a la “influenza” data de 1650, es decir, el siglo XVII d.C, y la primera pandemia de influenza en Rusia, durante el invierno 1729 se extendió por Europa en 6 meses y en todo el mundo en 3 años. Produjo 2 oleadas diferentes y una mortalidad significativa (Khan y col., 2020).

La segunda pandemia fue en el siglo XVIII, en el sudeste asiático y luego se extendió a Rusia y Europa oriental, con duración de 8 meses y con tasas de infección altas en individuos jóvenes. Tuvo una mortalidad insignificante (Khan y col., 2020).

Durante el Siglo XIX hubo varias pandemias. Pero en especial, una gran pandemia durante el invierno de 1830 comenzó en el sudeste asiático y se

extendió a través de Rusia y Europa al resto del mundo en un año, y la cual tuvo una tasa de infección alta pero una mortalidad baja (Khan y col., 2020).

En 1889, otra Pandemia en Rusia se extendió por Europa y América del Norte. Las muertes de esta infección estuvieron en un rango de 0.1 a 0.28%, por lo que dicha pandemia mato aproximadamente 1 millón de personas en el mundo (Khan y col., 2020).

En la Historia reciente, en los últimos “100 años” han existido cuatro pandemias, con nuevas cepas del virus de influenza. Los humanos tenían poca o ninguna inmunidad. Dichas pandemias son las siguientes: 1) En 1918, la gripe española; 2) En 1957, la gripe asiática; 3) En 1968, la gripe de Hong-Kong, y 4) En 2009 la gripe porcina (Khan y col., 2020). **(Figura 1)**

A finales de 2019, antes del festival más grande de China, se da la aparición repentina de varios casos de neumonía aguda, todos ellos con síntomas similares en la ciudad china de Wuhan, una de las ciudades más grandes de dicho país; se detecta una nueva forma de coronavirus, que causa el llamado “Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS CoV-2). La enfermedad se denominó enfermedad de coronavirus 2019 o COVID-19 (Cervera y col., 2020; Khan y col., 2020; Bhoomika y col., 2021).

El coronavirus ha causado infecciones humanas desde la década de 1960. COVID-19 es el tercer brote importante de enfermedad respiratoria en 20 años (Khan y col., 2020; Siddiqui y col.,2020).

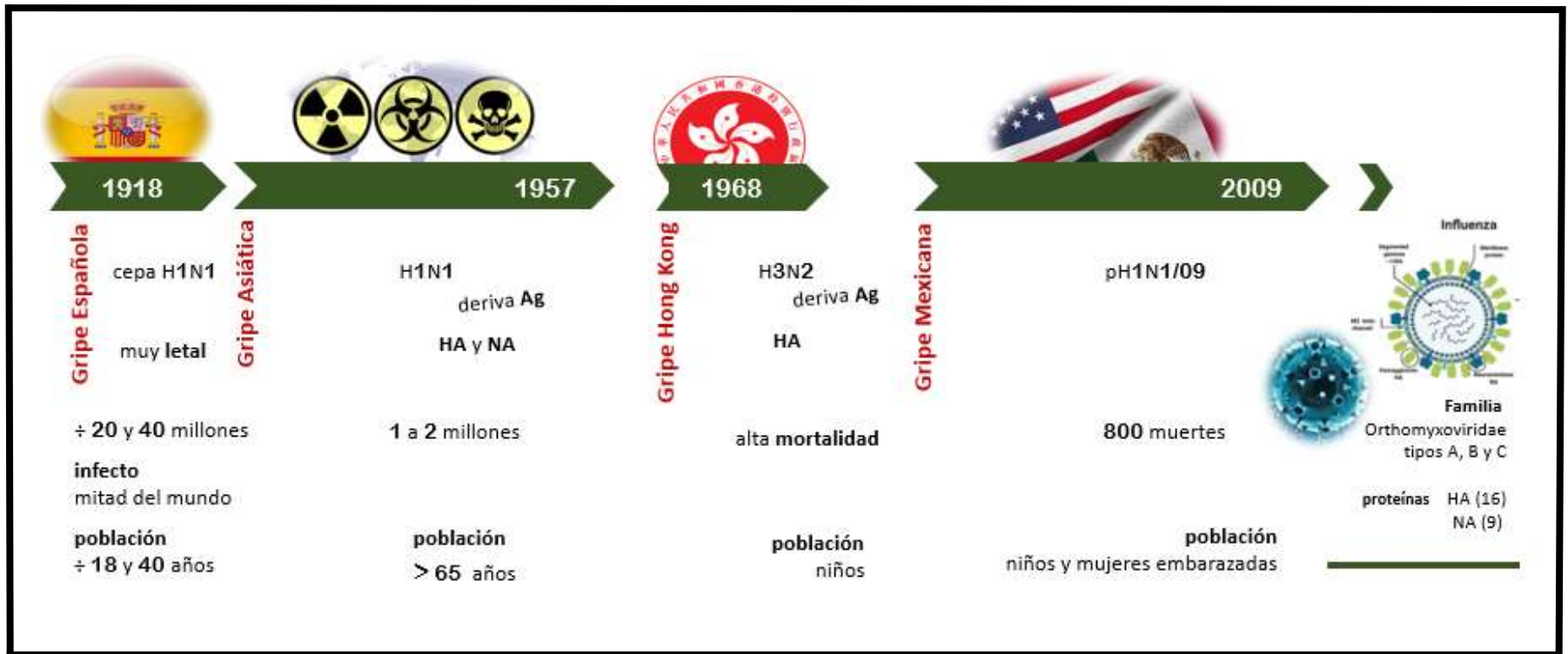


Figura 1. Pandemias nuevas cepas “línea de tiempo” Virus de Influenza.

Fuente: (Khan y col., 2020). Imágenes modificadas por el Autor

Abreviaturas: Tipo de Virus responsables de Enfermedad humana “influenza – gripe”: **H1N1**, **H3N2** y **pH1N1/09**, deriva **Ag** – deriva antigénica, **HA y NA** – proteínas de superficie **HA** = hemaglutinina y **NA** = neuraminidasa, **HA (16)** y **NA (9)** – tipos de glicoproteínas.

Antes del brote de SARS CoV de 2002 se informó que diferentes subtipos de coronavirus (dos especies α y dos β) infectaban a seres humanos y eran responsables de causas de infecciones respiratorias leves (Khan y col., 2020).

En un periodo de 7 años la cepa OC43 del coronavirus β (**Figura 2**) fue responsable del 30% del total de 1328 enfermedades respiratorias.

En el 2002 se informó de la primera enfermedad letal inducida por coronavirus que se denominó Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS CoV). Una década más tarde, en 2012 existió un brote de infección por coronavirus en Arabia Saudita. Se denominó Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS CoV) (Andreas y col.,2020; Khan y col., 2020).

El primer caso de neumonía atípica asociada a SARS CoV se notificó en Foshan, China en noviembre de 2002. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad como “una amenaza para la salud mundial”. Posterior a la aparición en China, unos meses después se notificaron más de 300 casos, la mayoría eran en trabajadores de la salud (Khan y col., 2020; Bhoomika y col., 2021).

Los viajes de personas infectadas propagaron aún más la enfermedad a otros países incluidos Hong-Kong, Vietnam, Canadá y muchos más.

La pandemia del SARS terminó en julio de 2003 e infectó a 8096 personas, causó 774 muertes en 27 países. Desde entonces no se han detectado más casos humanos asociados con el SARS (Khan y col., 2020).

Una década después de la aparición del SARS CoV en junio de 2012 se notificó un caso de neumonía aguda y fiebre renal en Arabia Saudita, debido a una forma nueva de coronavirus, el MERS CoV (Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio). La enfermedad continuó propagándose a otras partes del mundo a través de los viajes de personas infectadas. La mayoría de los casos de MERS importados se notificaron por transmisión nosocomial (Khan y col., 2020).

En mayo de 2015, el primer paciente de MERS fue confirmado en Corea del Sur que regreso de Oriente Medio. A los 2 meses después, el 26 de julio se confirmaron 186 casos, incluidos 36 muertes y 138 recuperaciones. Según datos de la OMS en noviembre 2019 se han notificado un total 2,494 casos de MERS, incluidos 858 muertes en 27 países, en la mayoría de los casos la infección se propaga a través de la transmisión de persona a persona (Khan y col., 2020).

Una nueva pandemia en diciembre de 2019 asociada con una vieja amenaza viral, el “coronavirus”; una pandemia masiva. Después del SARS CoV y MERS CoV, la COVID-19 es el tercer brote importante de coronavirus, ya que resultó ser el más letal de entre todos los brotes (Cervera y col., 2020; Khan y col., 2020).

3.3. Cuadro clínico

El resfriado común, la influenza y el COVID-19 muestran síntomas similares; las tres patologías son de origen vírico y de igual forma las tres originan una infección viral aguda del tracto respiratorio que cursa con inflamación de vías aéreas altas,

aunque que la influenza y el COVID-19 pueden llegar a afectar las vías respiratorias bajas (Rosas. 2008; Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

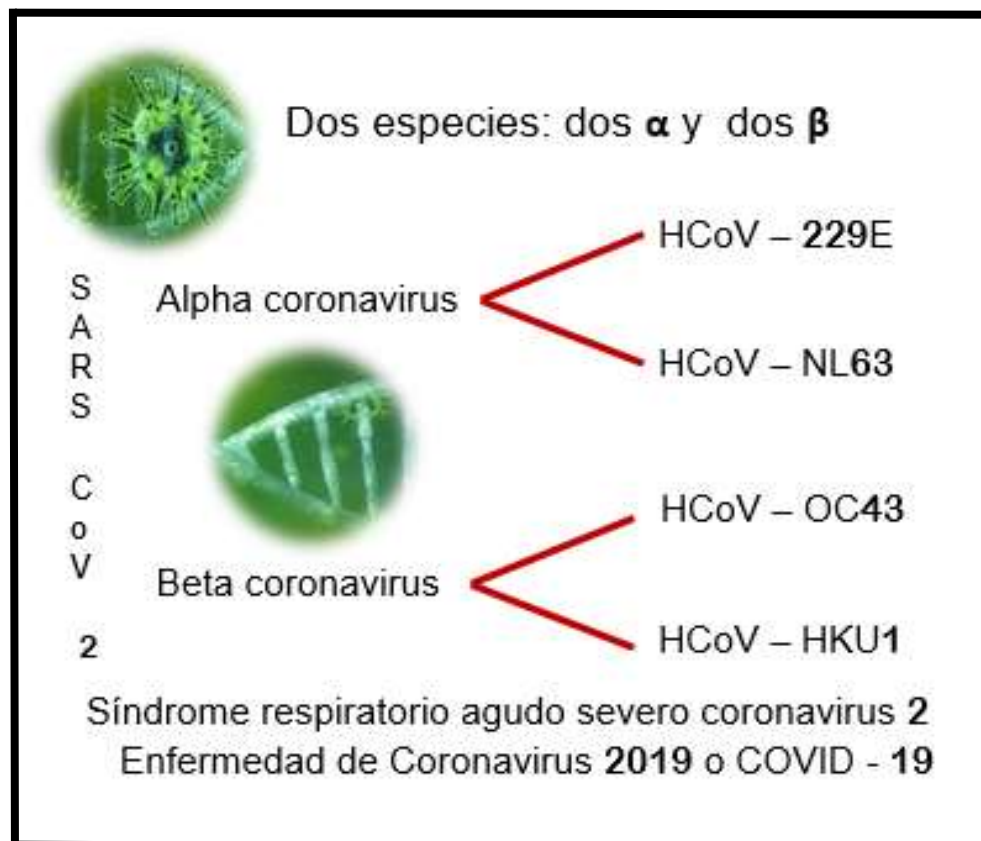


Figura 2. Tipos de SARS CoV2.

Fuente: (Khan y col., 2020; Siddiqui y col.,2020). Imágenes modificadas por el Autor
Abreviaturas: **HCoV** – tipos de coronavirus humanos “cepas”.

El cuadro clínico de estas tres entidades (**Tabla 1**) resfriado común, influenza y COVID-19 o SARS CoV-2, se resumirá en una tabla comparativa, donde se evidencia los síntomas más sobresalientes que comparten estas entidades.

Tabla 1. Comparativa de Sintomatología. Resfriado común, Influenza “Gripe” y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2
Inicio	Paulatino	Súbito	Según comportamiento: leve o enfermedad grave
Fiebre	Temperatura normal o muy baja	Temperatura entre 38 a 40°C acompañado de escalofríos	Temperatura arriba de 38°C
Mialgia	A veces, moderada	Dolor muscular intenso en piernas y espalda	Mialgia en la mayoría de los casos
Cefalea	Muy poco común	Aguda e intensa, ocasionalmente asociada a fotofobias y dolor retro ocular	Intensa, los pacientes mencionan que nunca habían presentado una así, continua
Rinitis, rinorrea	Transparente, fluida y abundante los primeros días para volverse mucosa y purulenta a los 2 o 3 días	A veces	En enfermedad leve, en ocasiones.
Tos	Muy frecuente. Al inicio suele ser seca y luego evolucionar a productiva	Seca y puede llegar a ser intensa	En enfermedad leve en ocasiones. Suele acompañarse de disnea

**Continuación
Tabla 01**

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2
Debilidad y fatiga	Moderada	Muy pronunciadas, especialmente al inicio y a menudo persistente (hasta 2 semanas)	Si, durante la viremia y posterior a la seroconversión
Otros síntomas	Estornudos, dolor de garganta, irritación ocular	Se producen estornudos, dolor de garganta e irritación ocular con menos frecuencia	En enfermedad grave y enfermedad crítica: gastrointestinales e inmunológicos
Duración	8 a 10 días	3 a 7 días	14 días
Complicaciones	Sinusitis, otitis, sobreinfecciones bacterianas de las vías respiratorias	Bronquitis, neumonía. En la convalecencia pueden aparecer encefalitis, miocarditis y mioglobinuria	Forma grave con secuelas: Pulmonares, cardiovasculares, renales; afección a sistema nervioso y dérmicas

Fuente: (Rosas. 2008; Cervera y col., 2020; Manzanares-Meza y Medina-Contreras,2020).

La rinitis viral (o resfriado común) es una enfermedad viral autolimitada que afecta más a preescolares, con una presentación de 3 a 9 resfriados al año. En la influenza la incidencia es mayor en pacientes pediátricos y en poblaciones inmunodeprimidas. Los casos graves cursan con neumonía o infección secundaria. Se observan las formas más graves en jóvenes, niños, pacientes mayores de 65 años e individuos de cualquier edad con otras comorbilidades (Morales y col, GPC; GPC, IMSS 2009).

En el SARS CoV-2 se evidencia que en un 80 % de los casos los síntomas son leves, en otro 14 % se trata de una enfermedad grave y un 5 % se encuentran en situación crítica ya que estos pacientes pueden presentar insuficiencia respiratoria, shock y falla orgánica, lo cual los conlleva a la muerte. En los casos severos hay un daño pulmonar bilateral (Cervera y col., 2020; Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Hay evidencia de que los adultos mayores con afecciones subyacentes como: enfermedad cardiovascular, pulmonar y renal presentan mayor riesgo de enfermedad grave con COVID-19 (Fischer y col., 2020).

Se ha identificado que las mujeres embarazadas tienen alto riesgo de complicaciones por influenza, aún se encuentra en duda si el riesgo es de igual magnitud en relación a las complicaciones de la COVID-19. Factores como origen étnico, la exposición previa a coronavirus humanos estacionales y las diferencias en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) pueden influir en la

susceptibilidad a la infección por SARS CoV-2 y sus complicaciones (Fischer y col., 2020).

3.4. Diagnóstico

El diagnóstico de las tres entidades se basa en la clínica, auxiliándonos de la anamnesis intencionada y dirigida, así como de una exploración física.

De manera específica la toma de muestras de la nasofaringe para la detección de virus. La presencia del virus es evaluada a través de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR), que es el estudio estándar para la detección de ambos virus (influenza y COVID-19). Además, se utilizan cultivos virales para caracterizar posibles virus emergentes, así como pruebas rápidas de detección de antígenos, de muestras de esputo o nasofaringe. Y pruebas serológicas, para la detección de anticuerpos IgM o IgG (Cervera y col., 2020; Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Sin embargo, se requieren de 7 a 21 días para detectar el aumento en títulos de anticuerpos o seroconversión (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Los hallazgos de laboratorio incluyen linfopenia, niveles elevados de marcadores inflamatorios, incluyendo proteína C reactiva (PCR) y aumento de los factores de coagulación incluido el dímero D (en donde la disfunción endotelial inducida por infección produce un exceso de trombina y una disminución de la fibrinólisis, lo que indica que los pacientes se encuentran en un estado de hipercoagulabilidad),

aumento de la carga viral y los marcadores inflamatorios se correlacionan positivamente con la gravedad de la enfermedad (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

3.5. Epidemiología

El resfriado común es una enfermedad viral aguda, universal y los resfriados son más frecuentes en los trópicos en épocas lluviosas. Representan 23 millones de días laborales perdidos en los Estados Unidos y 5 billones de dólares de costo por año (Morales y col, GPC; GPC, IMSS 2009).

En la actualidad la influenza estacional A (H1N1 y H3N2) es la que incide en humanos. Las infecciones por influenza A y B provocan aproximadamente 500,000 muertes anualmente en todo el mundo, siendo las embarazadas, los jóvenes y los ancianos las poblaciones con alto riesgo de infección (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

La incidencia anual es de 3.5 millones, con más de 250,000 muertes (Mohan y col., 2020).

La pandemia de la COVID-19 fue declarada por la OMS el 3 de noviembre de 2020 (Novelli y col., 2020). Al 5 de noviembre de 2020, se habían reportado un total de 48 539,872 casos infectados con 1 232,791 muertes confirmadas en 215 países y territorios alrededor del mundo como resultado de la COVID-19 (Cervera y col., 2020; Khan y col., 2020).

Estudios en Nueva York, el epicentro de la pandemia en los Estados Unidos, informaron que de 2,634 pacientes que fueron hospitalizados con COVID-19 entre el 1ro de marzo y el 4 de abril del 2020, el 14.2% fueron tratados en unidades de cuidados intensivos, el 12.2% requirió ventilación mecánica invasiva y el 21% falleció (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Se han detectado casos graves en adultos jóvenes y poblaciones de edad avanzada, aunque también se han reportado en niños (Cervera y col., 2020; Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

De manera realista se espera que el SARS CoV-2 y los virus de la influenza co-circulen en el futuro previsible. Futuras temporadas de influenza con oleadas de la COVID-19 coincidirán, al menos en parte con la circulación de la influenza estacional en los años venideros (Fischer y col., 2020).

3.6. Patogenia

Existen varios factores que contribuyen al desarrollo de estas patologías:

- Función inmunológica comprometida en casos recurrentes.
- Agentes patógenos que penetran por inoculación directa, por medio de “gotitas de flugge”.
- Estrés, una enfermedad que afecta a la mayoría de la gente y que hoy en día es un detonante de múltiples enfermedades las cuales merman al sistema inmunológico.

- Variación climática: con aparición epidémica en las épocas de mayor humedad ambiental, sequedad o frío e incluso con un comportamiento estacional o anual.
- La polución, es decir, la “contaminación del ambiente”, es un factor que hoy en día juega un papel importante en el desarrollo de las afecciones respiratorias.

Otros factores como **(Figura 3)** hacinamiento, desnutrición, uso inadecuado de antibióticos y automedicación, género y edad que es más frecuente en varones, falta de alimentación materna, comorbilidades asociadas “crónicas” y no transmisibles (Morales y col, GPC).

También se considera a la fatiga excesiva, trastornos emocionales, alergias nasofaríngeas y mujeres en fase intermedia del ciclo menstrual como otros factores predisponentes (Rosas. 2008).

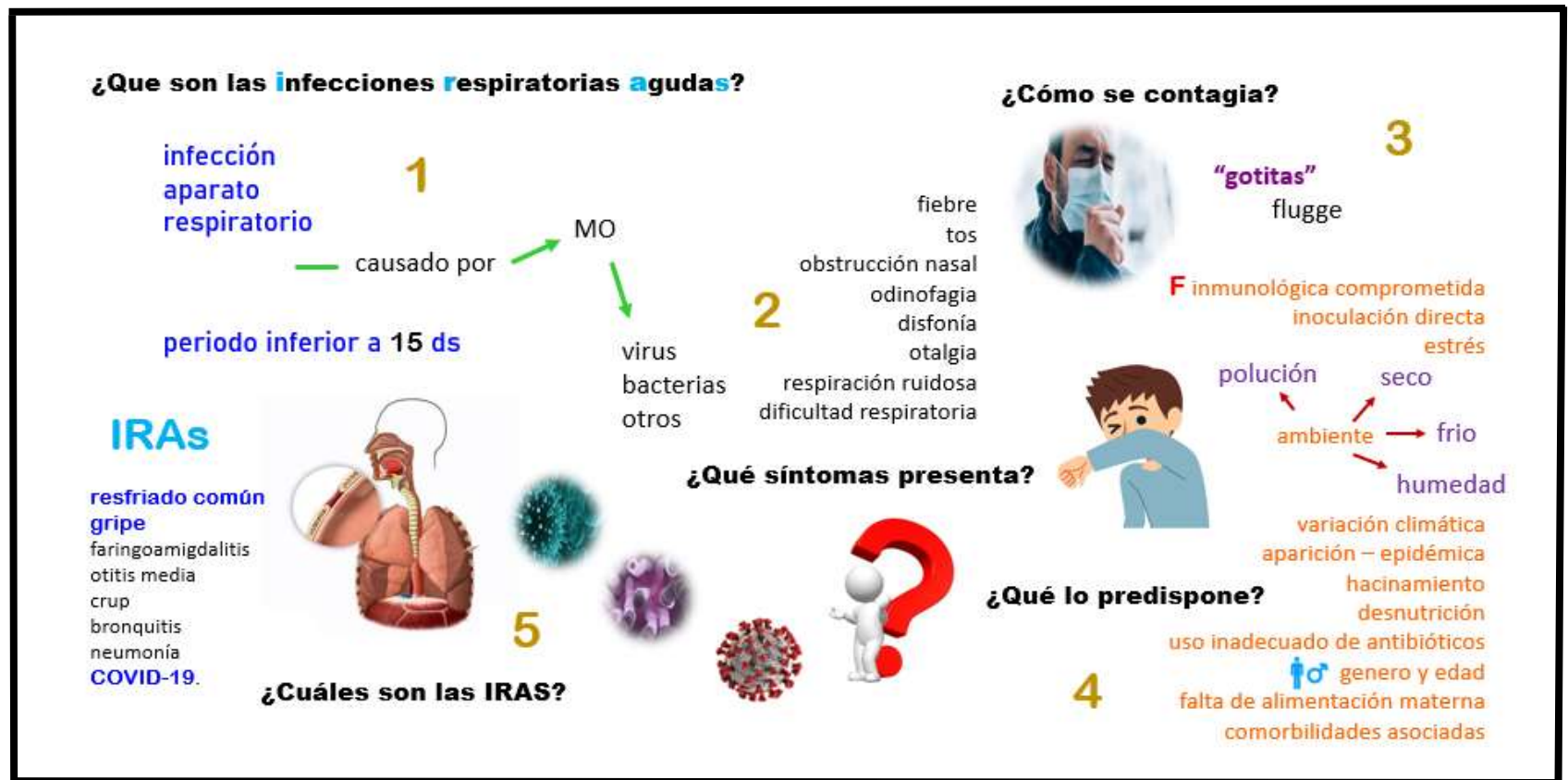


Figura 3. Infecciones Respiratorias agudas - Patogenia.

Fuente: (Morales y col, ASCOFAME; Rosas. 2008). Imagenes modificadas por el Autor

1 definición; 2 cuadro clínico; 3 transmisión; 4 factores predisponentes y 5 IRAs

Abreviaturas: MO – microorganismo, ds – días, IRAs – infecciones respiratorias agudas, F – función.

3.6.1. Patogenia en el resfriado común o Rinitis viral

El resfriado común es un proceso benigno (Tierney y col., 2006), sus síntomas desaparecen en unos días (Rosas. 2008) y estos suelen ser inespecíficos, están presentes en las fases tempranas de muchas enfermedades que afectan al aparato aerodigestivo superior. Los agentes etiológicos del resfriado común son los adenovirus, reovirus, sincitial respiratorio y paramixovirus (Tierney y col., 2006; Andreas y col.,2020).

3.6.2 Patogenia en el virus de la Influenza

La influenza es una afección causada por virus de la familia Orthomyxoviridae Genoma ARN segmentado, que consta de 7 u 8 segmentos (Khan y col., 2020). También se le conoce como Gripe (Rosas. 2008).

Estos virus se clasifican como A, B y C. El genoma del virus influenza A y B es de 14 kb. La Influenza A circula en mamíferos (humanos y también aves). La influenza B y C también lo hacen en humanos y otras especies. La Influenza A y B son más comunes y causan enfermedad más severa. La influenza C causa infección respiratoria en niños menores de 6 años que les confiere protección cuando se convierten en adultos (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

3.6.3. Patogenia en la COVID-19

El coronavirus beta, su genoma ARN consta de 30 kb. Conocido también como SARS CoV-2 subgénero sarbecovirus, subfamilia orthocoronavirinae. ARN monocatenario (+), virus capaz de infectar humanos y aves. Son 7 coronavirus humanos (Siddiqui y col.,2020; Juwairiah & Aizat. 2021).

Los relacionados con frío estacional: 229E, NL63, OC43 y HKV1. Los que causan brotes de enfermedades agudas graves: SARS CoV - 1 “Síndrome Respiratorio” y MERS CoV “Síndrome Respiratorio de Oriente Medio” (Khan y col., 2020).

Y el nuevo SARS CoV-2, es el séptimo miembro de los coronavirus (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020). Se le nombró Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 y la enfermedad se denominó enfermedad de coronavirus 2019 o COVID-19 (Khan y col., 2020).

Los niños pequeños infectados con SARS CoV-2 parecen en gran medida ser asintomáticos o tener solo síntomas leves. La función de los niños en la carga y la propagación de la enfermedad COVID-19 en general aún se está estudiando, existiendo informes de reacciones inmunológicas graves, se le denomina Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (MIS-C) infectados (Fischer y col., 2020).

3.7. Fisiopatología

3.7.1. Fisiopatología del resfriado común

En el resfriado común existen varios factores que predisponen a inflamación de los tejidos, tales como la mucosa nasal, paranasal, nasofaríngea, bucofaríngea y en ocasiones suelen presentar manifestaciones laríngeas (Rivero. 1997). Siendo de los más importantes la variación climática: el frío, la humedad y ambiente seco, por lo que se asocia a una aparición epidémica estacional (Rivero. 1997; Morales y col, GPC; Rosas. 2008).

Además, del hacinamiento, la desnutrición la contaminación del ambiente “polución”, el uso inadecuado de antibióticos y automedicación. También influyen factores intrínsecos del huésped como lo son el género y la edad, por lo que “parece ser más frecuente en el género masculino”. Y finalmente, influyen la falta de alimentación materna, el estrés, el estado anímico, etc (Morales y col, GPC; GPC, IMSS 2009).

La infección se puede producir por inoculación directa de los agentes patógenos “virus” a través de gotitas de flugge, objetos o alimentos; en ocasiones se piensa en que pueda estar en relación con infecciones bacterianas vecinas de la cavidad oral, también por la anatomía peculiar del individuo “cripta amigdalina-sobrecrecimiento microbiano”.

En casos recurrentes, es probable que exista una función inmunológica comprometida, caracterizada por una producción disminuida de

inmunoglobulinas locales, un menor número de células presentadoras de antígenos y un cambio en los valores de linfocitos T (Chacón y col).

Se inicia la “inflamación”, con una vasoconstricción pasajera, de inmediato con una vasodilatación debida a mediadores de la inflamación tipo bradicinina y factor C5a del complemento, que además actúan como quimiotáctico para los leucocitos. Actúan mediadores celulares como la histamina, LT, PG, TX, etc., que son responsables de la vasodilatación y quimiotaxis de elementos formes sanguíneos (Chacón y col).

Posteriormente, se produce una exudación plasmática con un edema submucoso que eleva el epitelio y a su vez una infiltración por células redondas y leucocitos. Finalmente se produce un aumento de glándulas, y una descamación de epitelios (Chacón y col).

3.7.2. Fisiopatología de la influenza

La Gripe o Influenza causada por el género virus influenza A o B. Estos virus utilizan proteínas de superficie para infectar las células huésped, dependiendo de un ARN polimerasa viral para generar sus proteínas. En especial requiere de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), ya que son esenciales para la infección viral (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

La Influenza A se clasifica por 2 glicoproteínas de superficie (HA y NA) existiendo 16 tipos de HA (H1 - H16) Y 9 tipos de NA (N1 – N9). Siendo de éstos, 3 tipos de

Virus responsables de enfermedad humana: H1N1, H2N2 y H3N2; de los cuales H1N1 y H3N2 circulan estacionalmente (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

El genoma del virus de la Influenza A y B tiene 8 segmentos de ARN codificando 11 proteínas. Con 3 ARN polimerasas cuya función son un complejo para replicación de genomas y caracterizándose por carecer de la función de corrección de pruebas, lo que confiere una tasa de mutación alta (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Las proteínas HA tienen la función facilitar la entrada del virus, mientras que la función de la NA es facilitar la liberación de nuevas partículas virales, entre ellas: núcleo proteína (NP), proteína de matriz (M1), proteína de membrana (M2), proteína NO estructural (ns1) y proteína de exportación nuclear (NEP) (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

La replicación del virus de la influenza ocurre en el epitelio del tracto respiratorio e intestino de aves (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

El ciclo de vida viral (**Figura 4**) comienza cuando la HA se une al ácido siálico (**1**) que se encuentra en las glucoproteínas de superficie de la célula objetivo “unido a oligosacáridos por enlaces 2622” (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

El virus se internaliza como “endosoma” (**2**) y se convierte en ácido, provocando cambios conformacionales del HA e induciendo la fusión de envoltura viral y

endomembrana (3), esta fusión permite que la genética viral libere material en el citoplasma (4) 8 ribonucleoproteínas virales (5) (VRNP) estas se importan al núcleo (6) de las “células infectadas” [46]. La transcripción del ARN viral y replicación ocurren (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

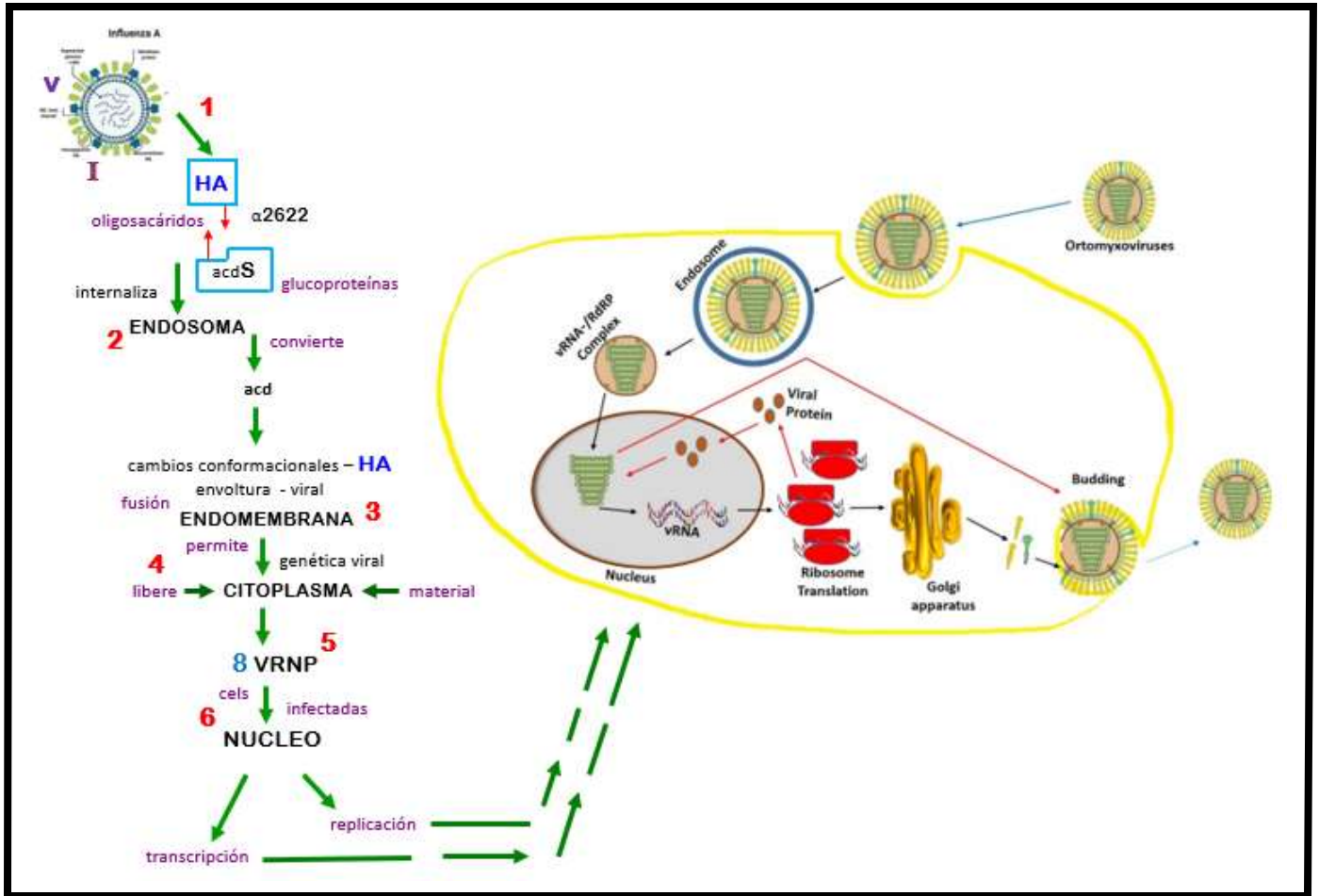


Figura 4. Cascada de señalización en la infección del virus de la Gripe.

Primer parte.

Imágenes modificadas por el Autor

Abreviaturas: **VI** – virus de la influenza, **HA** – proteína de superficie “hemaglutinina”, **α2622** – tipo de enlace, **acdS** – ácido siálico, **acd** – ácido, **VRNP** – proteínas del ácido ribonucleico de las proteínas virales, **cels** - células.

Transcripción de ARN viral (**Figura 5**) (**7**) produce ARN mensajero (**8**) (ARNm) que se transporta a él citoplasma para la traducción (**9**).

La recién traducida la polimerasa (**10**) PB1, PB2 y PA se trasladan al núcleo (**11**) para aumentar la tasa de síntesis del ARN viral (**12**) (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

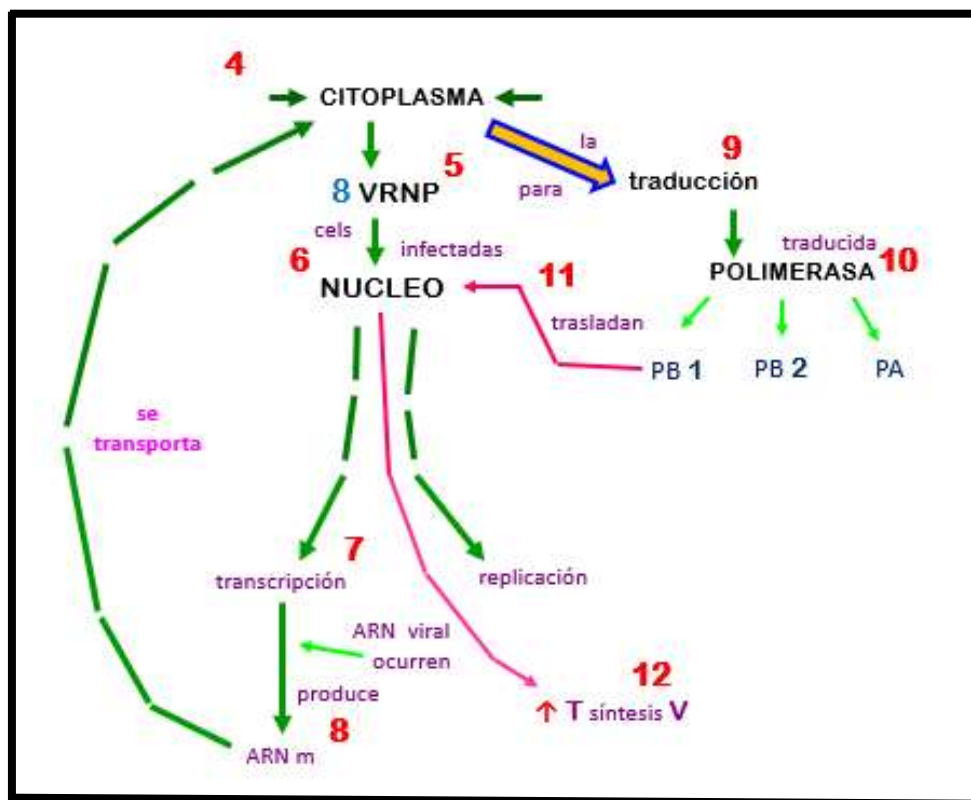


Figura 5. Cascada de señalización en la infección del virus de la Gripe.

Segunda parte.

Imagen realizada por el Autor

Abreviaturas: **8VRNP** – ocho ribonucleoproteínas virales, **cels** – células, **PB 1 PB2 PA** – resultado de la traducción de la polimerasa, **↑** – aumento, **T** – tasa, **V** - viral.

En la **figura 6**, las proteínas de membrana viral HA, NA y M2 son transportadas e insertadas en nuevas membranas virales (**13**), M1 y NEP se unen a las proteínas del ácido ribonucleico de las proteínas virales (**14**) (VRNP) y dejan el núcleo, donde las endosomas recirculantes se transportan a la membrana plasmática (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

La membrana plasmática se ancla a la nueva membrana viral, completando así el ensamblaje (**15**) de nuevos viriones para su lanzamiento, lo que conlleva a la muerte celular (**16**) con implicaciones patológicas resultantes de la replicación viral constante (**17**). El periodo de incubación del virus es de 1 a 2 días e incluso, puede extenderse a 4 días (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

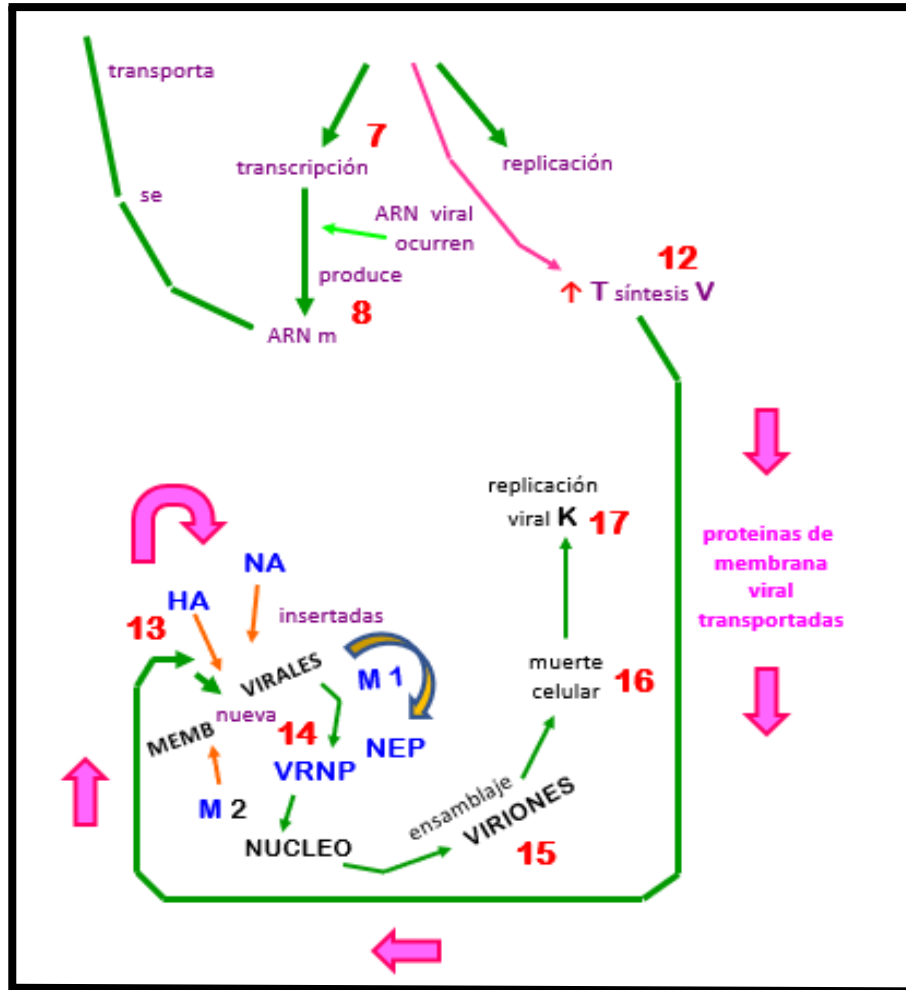


Figura 6. Cascada de señalización en la infección del virus de la Gripe. Tercer parte.

Imagen realizada por el Autor

Abreviaturas: ↑ – aumento, T – tasa, V – viral, HA – proteína de superficie “hemaglutinina”, NA – proteína de superficie “neuraminidasa”, memb – membrana, M1 – proteína de matriz, M2 – proteína de membrana, NEP – proteína de exportación nuclear, VRNP – ribonucleoproteínas virales, K – constante.

3.7.3. Fisiopatología en la COVID-19

En el caso del SARS CoV-2 (**Figura 7**) de igual forma utiliza una proteína (**1**) de superficie para infectar la célula huésped, dependiendo de una ARN polimerasa viral para generar sus proteínas y usando la proteína S (**2**) para infectar.

El SARS CoV-2 utiliza el mismo receptor de entrada que SARS CoV-1, la enzima convertidora de angiotensina 2 (**3**) (ACE-2). La infección por SARS CoV-2 depende del procesamiento previo de la proteína S por la proteasa del huésped (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

La Proteína S presenta dos dominios (**4**): S1/S2. Son procesados por un furina, posteriormente son activados por TMPRSS2, forman un bucle expuesto que contiene varios residuos de arginina (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

El dominio S1 se une (**5**) al receptor en la celda objetivo, el dominio S2 facilita la fusión (**6**) de la membrana viral con la membrana celular. La propagación del SARS CoV-2 depende de la activación de la proteasa TMPRSS2 (**7**).

La ACE 2 se identificó como el receptor de entrada (**8**) para el SARS CoV-2. Su expresión se detectó (**9**) en el pulmón sobre la “superficie de células epiteliales alveolares”, corazón, riñón, intestino “enterocitos” y vasos sanguíneos “células endoteliales”, lo que podría explicar la insuficiencia orgánica en pacientes infectados (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020; Bhoomika y col., 2021).

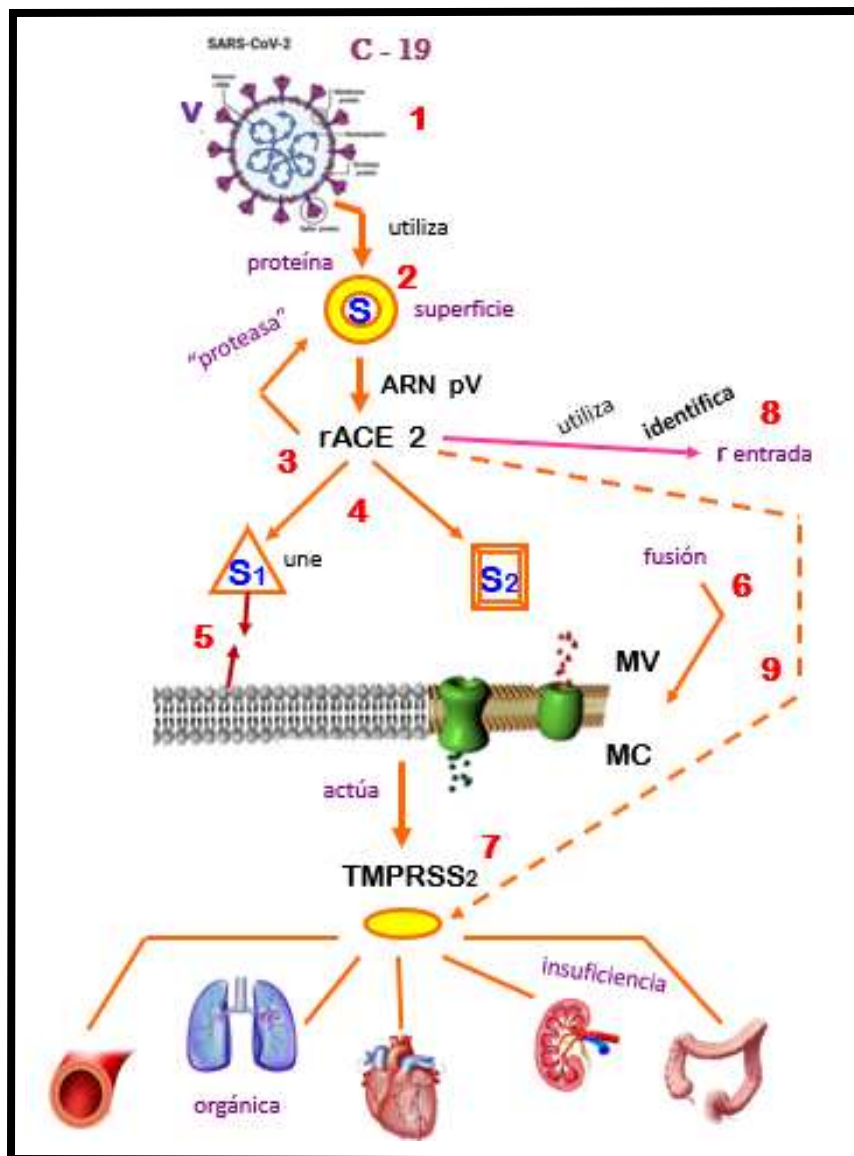


Figura 7. Ruta Fisiopatológica del SARS CoV 2. Interacción “reconocimiento – anclaje” 1.

Imágenes modificadas por el Autor

Abreviaturas: VC-19 - SARS CoV 2, S – proteína S, rACE 2 – receptor de enzima convertidora de angiotensina 2, r – receptor, ARN pV – ARN polimerasa viral, S1, S2 – dominios, TMPRSS – proteasa transmembrana serina 2, MV – membrana viral, MC – membrana celular.

El genoma del SARS CoV-2 (10) codifica un ARN polimerasa (11) (RdRp) y proteínas estructurales. El ARN viral (12) se utiliza como plantilla de replicación y transcripción, al entrar en la célula huésped (13) el genoma ARN se transcribe y produce proteínas no estructurales (14) (nsps) (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020; Bhoomika y col., 2021) (Figura 8).

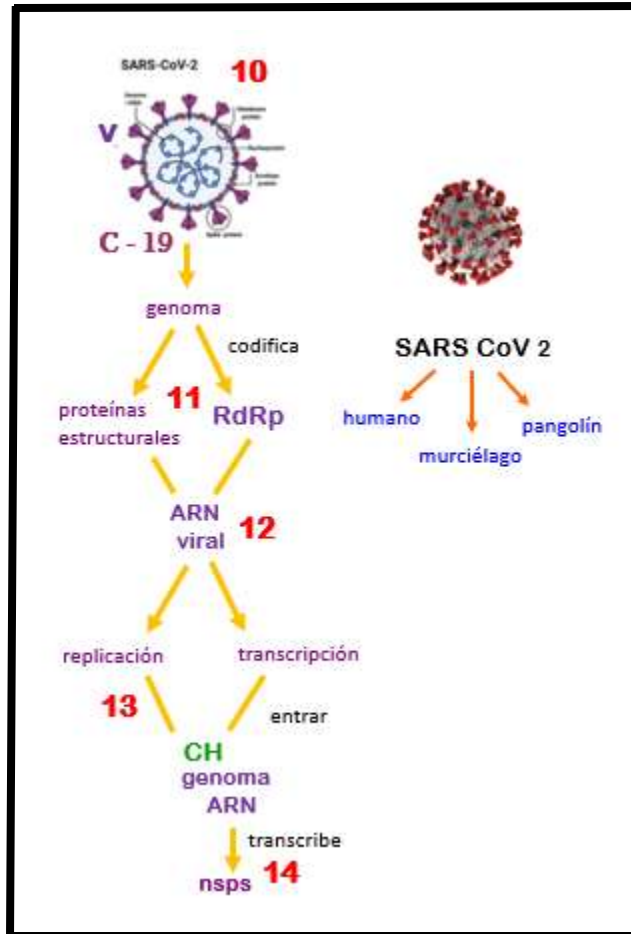


Figura 8. Ruta Fisiopatológica del SARS CoV 2. Interacción “reconocimiento – anclaje” 2. Primer parte.

Imágenes modificadas por el Autor

Abreviaturas: **VC-19** – virus COVID - 19, **RdRp** – ARN polimerasa, **CH** – células huésped, **nsps** – proteínas no estructurales, **SARS CoV 2** – probable origen del genoma.

A partir de 2 marcos de lectura abiertos (15) ORF (ORF1a y ORF1b). ORF1a genera polipéptidos 1a (pp1a) de 440 – 500 KDa que escinde a 11 (nsps) (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Un cambio en el marco de lectura (16), un feedback positivo hace que el codón ORF1a permita continuar la transcripción de ORF1b que genera el polipéptido (pp1b) de 740 – 810 KDa que escinde a 15 (nsps).

Esta escisión proteolítica mediada por las proteasas virales (17) nsp3 y nsp5 durante la replicación antisentido, genera intermediarios (18) que sintetizan ARN [46] (Figura 9).

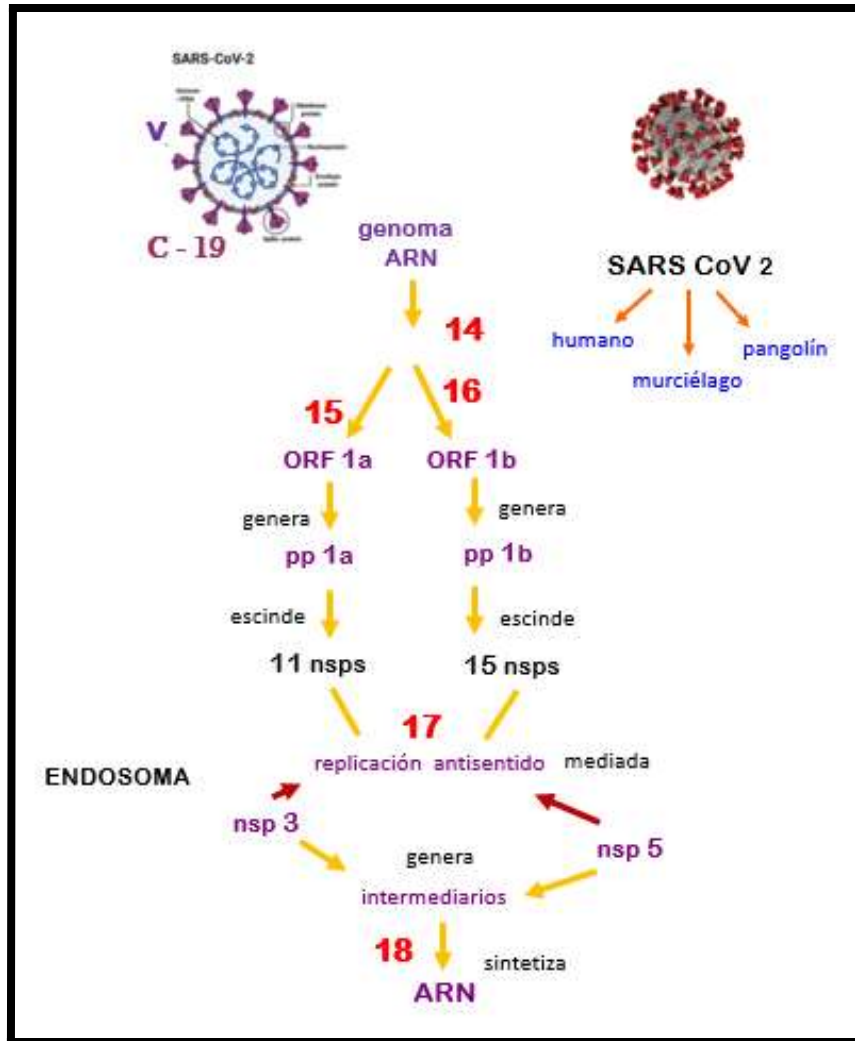


Figura 9. Ruta Fisiopatológica del SARS CoV 2. Interacción “reconocimiento – anclaje” 2. Segunda parte.

Imágenes modificadas por el Autor

Abreviaturas: **VC-19** – virus COVID - 19, **ORF 1a y 1b** – marcos de lectura, **pp 1a y 1b** – polipéptidos, **nsp** – proteínas no estructurales, **SARS CoV 2** – probable origen del genoma.

Sentido genómico-(ARNg). Sentido subgenómicos-(sgRNA) (19). Los ARN (sgRNA) codifican proteínas (20) como: proteína de pico (S), proteína de la envoltura (E), proteína de membrana (M), proteína de nucleocápside (N) y proteínas accesorias (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020; Bhoomika y col., 2021) (Figura 10).

A diferencia de la Influenza, el SARS CoV-2 codifica una exonucleasa (21) (EXoN) por un mecanismo de corrección de errores del genoma (22), esto implica “una reducción en la tasa de mutación-baja” (23) (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020; Bhoomika y col., 2021) (Figura 10).

En el SARS CoV-2 tiene un periodo de incubación mas largo de 2 a 14 dias en promedio en el humano. Debido a sus propiedades de evasión inmune, escapando de manera eficiente a la detección inmune del huésped en la etapa temprana de la infección (Bhoomika y col., 2021).

En el SARS CoV-2 aun es pronto para conocer mecanismo de cambios antigénicos. Pero la evidencia sugiere que se originó de un genoma de intercambio entre el humano, el murciélago y el pangolín (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

La influenza humana y el coronavirus invaden las células epiteliales del tracto respiratorio superior, las partículas virales se transmiten a través de gotas grandes generadas durante la tos y los estornudos de las personas infectadas (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

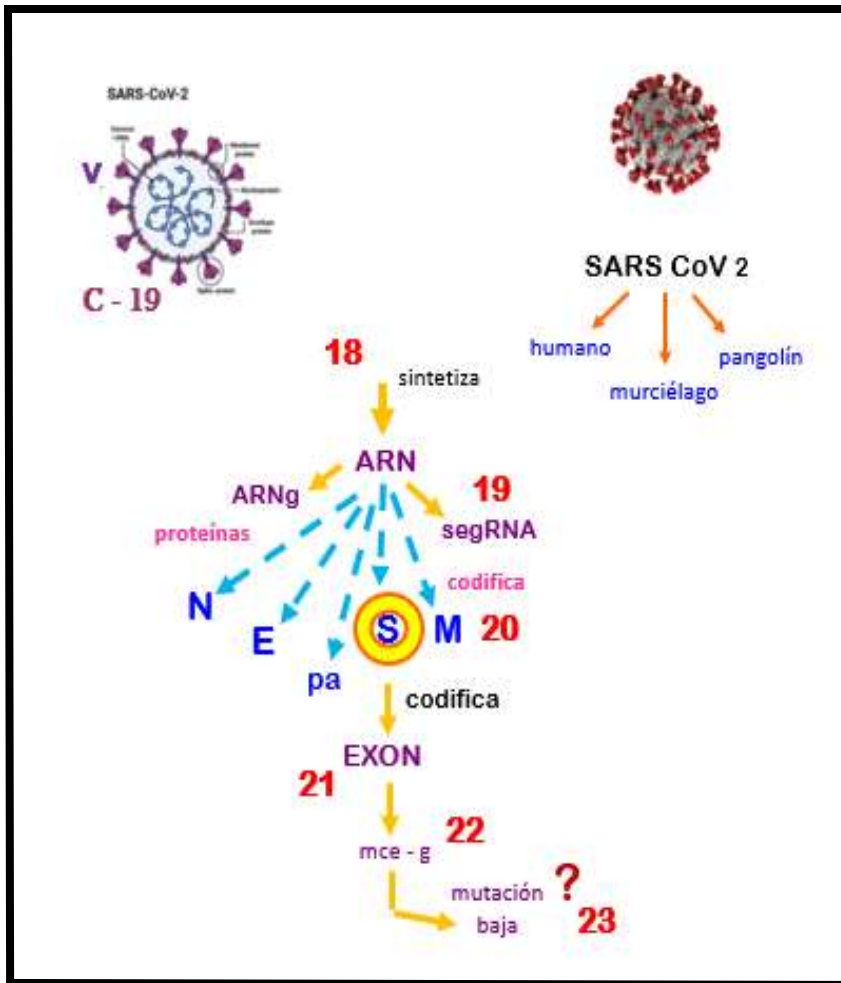


Figura 10. Ruta Fisiopatológica del SARS CoV 2. Interacción “reconocimiento – anclaje” 2. Tercer parte.

Imágenes modificadas por el Autor

Abreviaturas: **VC-19** – virus COVID - 19, **ARNg** – sentido genómico, **segRNA** – sentido subgenómico, **S** – proteína de pico, **N** – proteína de nucleocápside, **E** – proteína de envoltura, **pa** – proteínas accesorias, **M** – proteína de membrana, **EXON** – exonucleasa, **mce g** – mecanismo de corrección del genoma, **SARS CoV 2** – probable origen del genoma.

3.8. Tratamiento

3.8.1. Tratamiento convencional

3.8.1.1. Tratamiento en el resfriado común

En el resfriado común sin tratamiento etiológico, la finalidad es controlar los síntomas derivadas del cuadro clínico, el tratamiento dependerá de cada caso de la “sintomatología”. Entre ellos: analgésicos, antipiréticos, descongestionantes, antihistamínicos, antitusivos, mucolíticos, expectorantes, antiinfecciosos faríngeos y anestésicos locales. Sólo se justifica el uso de antibióticos si hay una infección agregada del tipo bacteriano (Rosas. 2008).

3.8.1.2. Tratamiento en el virus de la influenza

En la gripe, debida a influenza estacional, los antivirales se utilizan para tratar a pacientes con síntomas graves. Durante una pandemia, cuando no hay vacuna disponible, estos son esenciales para el tratamiento de pacientes que han sido infectados e individuos que han estado expuestos. Dos drogas actualmente aprobadas para el tratamiento de gripe: Inhibidores del canal de iones M2. Los derivados de “adamantano” que fueron los primeros medicamentos para tratar la influenza ya no se recomiendan debido a la resistencia generada. La mutación S31N en el segmento de ARN que codifica la proteína M2 confiere resistencia a los derivados de adamantano (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Y los inhibidores de NA (NAI). Son los más utilizados para el tratamiento contra influenza. Hay cuatro NAI disponibles: Oseltamivir, que inhibe la actividad de NA, previene infección de células y la liberación de nuevas partículas virales (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020). En el 2007 se descubrió que el virus de la influenza A H1N1 era resistente al Oseltamivir asociado con la mutación H275Y en el segmento de ARN que codifica NA. Este virus aún es sensible al Zanamivir (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Tanto el Oseltamivir como el Zanamivir, son inhibidores de la neuraminidasa, por lo que estos dos son un tratamiento curativo eficaz frente al virus de la Influenza tipo A y B (Rosas. 2008).

Existen dos más, el Peramivir y el Laninamivir. Zanamivir y Laninamivir tienen su vía de administración por inhalación, mientras que el Peramivir se administra por vía intravenosa. La administración durante las primeras 48 horas después del inicio sintomático se correlaciona con un mejor pronóstico (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Es imperante desarrollar nuevos medicamentos antivirales como algunos encontrados en ensayos clínicos del tipo: Maduración de ARN polimerasa y HA56 e inhibidores de la ARN polimerasa viral (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

En el 2014 el inhibidor de la ARN polimerasa viral, Favipiravir obtuvo una licencia en Japón. Su uso fue permitido para casos graves de influenza, ya que es un “competidor del ARN viral” con actividad antiviral ante varios virus. E incluso con el virus de la gripe A, B y C, así como virus resistentes a NAI con mutaciones H275Y, R292K, E119V y D197E. Estudios en animales evidenciaron riesgo de teratogenicidad y embriotoxicidad lo que explicó el uso restringido en humanos (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

La generación de vacunas eficaces contra Influenza es un desafío debido a sus mecanismos de deriva antigénica. Estas vacunas se sintetizan y aplican según la temporada (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Las vacunas estacionales son producidas por reordenamiento de sus 6 segmentos de ARN de la cepa adaptada a bajas temperaturas, con el HA (hemaglutinina) y segmentos de ARN – NA (neuraminidasa) de los virus especificados por las autoridades de salud (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

El objetivo es elaborar una vacuna eficaz contra la influenza a largo plazo y contra todas o la mayoría de las variantes antigénicas (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Sin embargo, hay que recordar que la gripe aparece como epidemias a intervalos variables de 1 a 3 años, esto debido a las mutaciones que van sufriendo los virus. Desde 1918, cada 15 a 20 años ocurren cambios genéticos en los virus, que los

hace capaces de provocar pandemias, y donde el porcentaje de población afectada puede llegar al 60-70% (Rosas. 2008).

La tasa de mutación del virus de la influenza A es alta (3×10^{-4}), por lo que la tasa de mutación puede conferir al virus resistencia a medicamentos (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Por el contrario, el SARS CoV-2 tiene una tasa de mutación más baja (1×10^{-6}) lo que sugiere que una vacuna contra este virus podría ser más eficiente que la de la gripe (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

3.8.1.3. Tratamiento en la COVID-19

En el caso del SARS CoV-2, ningún fármaco ha sido eficaz y por consiguiente no han sido aprobados, existen tratamientos en desarrollo y otros que se han utilizado (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Los científicos han demostrado cierto éxito con los antivirales de amplio espectro y algunos medicamentos en el tratamiento del SARS CoV-2. Se están probando alrededor de 15 fármacos diferentes para la infección por la COVID-19 y entre los que se incluyen: cloroquina, hidroxicloroquina, lopinavir, ritonavir, nafamostat, camostat, famotidina, umifenovir, nitazoxanida, ivermectina, corticosteroides,

tocilizumab, sarilumab, bevacizumab, fluvoxamina, remdesivir y ribavirina (Khan y col., 2020).

En la COVID-19 hay dos inhibidores contra la proteína S, la E1KC4 que inhibe la fusión del virus con la célula diana y el Carmostatomesilato, el cual bloquea la actividad de la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2). Con estas dos opciones se observaría una patogenicidad más baja del coronavirus (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Anticoagulantes de bajo peso molecular: La terapia anticoagulante con “heparina” es la que cuenta con un mejor pronóstico en pacientes con la COVID-19 grave.

Anticuerpos monoclonales: Un estudio en China arrojó que 15 de los 20 pacientes que fueron tratados con anti-IL-6, es decir, un 75%, tuvieron una recuperación, y además esto se vio reflejado en su recuento de linfocitos, así mismo, tuvieron un mejor pronóstico. En otro estudio en Italia, con este mismo tratamiento sólo 7 de 33 pacientes mejoraron, es decir, sólo un 21%. La IL-6 en otro estudio se asoció inversamente con la expresión de HLA-DR en sangre. In vitro, el tratamiento con tocilizumab enriquecido con plasma restauró la expresión de HLA-DR en la membrana celular y el recuento absoluto de linfocitos en 6 pacientes (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Transferencia de plasma convaleciente: Estudios realizados confirmaron la seroconversión a través de la presencia de IgG, IgM y anticuerpos IgA. La “inmunización pasiva” o transferencia de plasma convaleciente ha surgido como

una posible terapia. La seroconversión a IgM e IgG fue de 12 y 14 días respectivamente, después del inicio de los síntomas, y la recolección de plasma 3 semanas después de la infección. En conclusión, la terapia con plasma de convalecencia condujo a la mejora de 91 de 245 pacientes con la COVID-19. La transferencia de 400 ml de plasma convaleciente en el paciente COVID-19 grave causó la resolución de las lesiones pulmonares y redujo la gravedad de la enfermedad y carga viral (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Enzima convertidora de angiotensina-II (ACE-2): Un estudio demostró que la ACE-2 soluble recombinante humana de grado clínico (hrsACE2) puede reducir la carga viral in vitro en células vero. Además, hrsACE2 inhibe eficazmente la infección de los vasos sanguíneos y organoides de riñón en las primeras etapas de la infección (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Antivirales: Un nuevo método antiviral, basado en CRISPR-Cas13d, permite el reconocimiento y la degradación del genoma viral intracelular y sus ARN mensajeros. Este método es capaz de degradar el ARN en secuencias de regiones altamente conservadas en los genomas de SARS CoV-2 e Influenza, que inhibe la producción de nuevos virus. Esta herramienta puede ser un futuro tratamiento antiviral (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Inhibidores de la ARN polimerasa: El ribonucleósido análogo EIDD-2801 posee un efecto antivírico de amplio espectro con actividad contra el SARS CoV-2, SARS CoV-1 y MERS CoV. Este compuesto induce mutaciones letales en el genoma viral impidiendo así su replicación. La administración de EIDD-2801 a

ratones infectados con SARS CoV-2 mejoró la función pulmonar y redujo títulos tomándolo en cuenta como tratamiento antiviral para COVID-19 (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

El Remdesivir también actúa inhibiendo en el virus la replicación. El EIDD-2801 es de 3 a 10 veces más eficiente que Remdesivir para bloquear la replicación de SARS CoV-2 (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Inhibidor principal de proteasa: la proteasa principal (Mpro o 3CLpro) es el procesador de poliproteínas del SARS CoV-2 para generar las proteínas no estructurales (nsp) necesarias para la formación del virión. Dos compuestos (11 a y 11 b) diseñados para Mpro, mostraron una potente actividad inhibidora con una reducción de la efectividad de SARS CoV-2 (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Inhibidor de la cetamina modificado, el cual aumenta su vida en plasma, muestra tropismo pulmonar, se administra por inhalación. Posible candidato para terapia contra la COVID-19 (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Inhibidores de la fusión: El compuesto EK1C4 puede inhibir la fusión de SARS CoV-2 con células diana. Este compuesto está dirigido contra el dominio HR1 de la subunidad S2 de la proteína S. Este dominio está muy conservado, lo que reduce la probabilidad de resistencia al compuesto. El compuesto parece ser adecuado para uso intranasal (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

La proteasa de proteína S-TMPRSS2 se identificó como una diana terapéutica debido a la necesidad de procesamiento de la proteína S para llevar a cabo la fusión (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

El mesilato de carmostato inhibe eficazmente el TMPRSS2 proteasa in vitro. Otro posible candidato para tratamiento del SARS CoV-2 (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Vacunas: El desarrollo de una vacuna eficaz y segura para poner fin a la pandemia de la COVID-19 es el punto medular de las inmunizaciones. La OMS publicó un listado actualizado de vacunas candidatas contra la COVID-19. De esta lista 10 vacunas se encuentran actualmente en evaluación clínica y 121 en estadios preclínicos (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

El 22 de febrero de 2020 se anunció una vacuna que consiste en un adenovirus tipo 5 que expresa la glicoproteína S de la cepa Wuhan-Hu-1 de SARS CoV-2. Esta vacuna fue tolerable e inmunogénica, obteniendo el pico máximo de anticuerpos después de 28 días de vacunación y respuesta rápida y específica de las células T, el día 14 después de la vacunación. Los datos sugerían que la vacuna era prometedora (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

El 11 y 18 de diciembre respectivamente la FDA autorizó la administración de las vacunas Pfizer /BioNTech y Moderna (Novelli y col., 2020).

3.9. Fitoterapia e Inmunidad

3.9.1. Fórmula magistral: una propuesta de tratamiento

3.9.1.1. Definición de fórmula magistral

Es un medicamento preparado por un Médico Especialista en Fitoterapia, destinado a un paciente específico para complementar una descripción médica. El médico prescribe las fórmulas magistrales cuando no existe un medicamento comercializado idóneo para la patología del paciente, o porque no hay la forma farmacéutica requerida, o la dosis no es la adecuada porque el excipiente no es lo que necesita (Fórmula magistral, Glosario Fitoterapia, NOM-072-SSA1.2012).

3.9.1.2. Definición de inmunoestimulante

En el presente escrito se centra en el análisis de fórmulas magistrales para enfermedades respiratorias con actividad inmunoestimulantes. Un inmunoestimulante es un agente que estimula las respuestas inmunitarias. Dicho de otra manera, es la sustancia que aumenta la capacidad del sistema inmunitario de combatir las infecciones y las enfermedades (Dorland. 1992).

3.9.1.3. Caracterización de los elementos terapéuticos en una fórmula magistral para enfermedades respiratorias de etiología viral

Como se mencionó, existe la evidencia de la efectividad de algunas plantas medicinales y compuestos químicos, entre ellos la: Sábila, Jengibre, Tomillo, Canela, Limón y el cloruro de magnesio para ayudar a prevenir y mejorar los síntomas y signos de las infecciones respiratorias (Mrityunjaya. 2020; Jalali .2020). Aunque esta medicina fitoterapia se basa en evidencias, por lo cual, se realizó la siguiente tabla donde se plasma la correlación entre cuadro clínico, es decir, los síntomas que comparten. Sus diferencias entre: el resfriado común, gripe y la COVID-19, una breve explicación del proceso fisiopatológico de los síntomas. El efecto terapéutico que tiene en el organismo, la planta que produce esa contra regulación (**Tabla 2**) y por último la fuente de donde se extrajo la información.

3.10. Inmunidad generalidades

El sistema inmune es el encargado de proteger al individuo de las agresiones de otros seres vivos procedentes del medio exterior (microorganismos) o del propio medio interno (como células neoplásicas) (Aquino & Codutti, 2007). Es como una red de células distribuidas por todo el organismo, intercomunicadas y perfectamente coordinadas (Calleja y Reynoso, 2018 - 2020).

Estas células tienen una gran movilidad y pueden localizarse en la sangre o situarse en órganos, ganglios, o en tejidos como la pulpa blanca del bazo, o bien encontrarse en el seno de tejidos pertenecientes a otros órganos o aparatos, como los linfocitos localizados en el tejido conjuntivo (Calleja y Reynoso, 2018 - 2020).

Funcionalmente, el sistema inmune está integrado por 2 grandes sistemas o mecanismos defensivos frente a los agentes extraños virtualmente patógenos: la inmunidad natural o inespecífica y la adaptativa.

La inmunidad inespecífica: sus componentes están siempre presentes y dispuestos para actuar inmediatamente sin requerir tiempo de latencia para el desencadenamiento de las acciones defensivas. La inmunidad natural carece de especificidad y de memoria. Es decir, sus respuestas son estereotipadas, con independencia de la naturaleza del antígeno, y no registran un aumento de eficacia en sucesivas exposiciones al mismo (Calleja y Reynoso, 2018 - 2020).

La inmunidad natural está constituida por:

- Las barreras epiteliales.
- Inmunidad natural celular: fagocitosis (monocitos-macrófagos y leucocitos PMN) y células agresoras naturales (células naturales killer).
- Inmunidad natural humorales: lisozima, complemento e interferones.

Inmunidad adaptativa: es una respuesta más compleja que se caracteriza por: adaptabilidad al antígeno, especificidad y memoria.

Tras la entrada de un germen, por primera vez, en el organismo se desarrolla una respuesta inmune primaria. Dicha respuesta se puede estructurar en tres etapas: (Calleja y Reynoso, 2018 - 2020).

- 1) Reconocimiento del antígeno.
- 2) Periodo de latencia. Dura varios días, en los que los linfocitos específicos amplifican su número “expansión clonal”, a la vez que se diferencian las células efectoras.
- 3) Respuesta efectora. Consiste en:
 - Secreción de anticuerpos específicos
 - Desarrollo de actividad citolítica específica
 - Liberación de factores que activan las células fagocíticas
 - Adquisición de memoria inmunitaria (Calleja y Reynoso, 2018 - 2020).

De manera más detallada se abordará posteriormente la inmunidad innata y adaptativa, desde un punto de vista fisiopatológico en la influenza y la COVID-19.

Tabla 2. Fisiopatología y efectos terapéuticos de extractos o compuestos en el inicio, del resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia
Inicio	Paulatino	Súbito	Según comportamiento: leve o enfermedad grave	F inmunológica comprometida I. innata y adaptativa inmunoglobulinas ↓ No. ↓ de cels. presentadoras de Ag cambio valores de linfocitos T	<i>Aloe vera</i>	Previene y restaura secreción IgA Normaliza – linfocitos y glóbulos blancos ↑ fagocitosis Beneficia respuesta inmune celular INMUNOESTIMULANTE	(21)
					<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	↑ inmunoglobulinas ↑ títulos de Acs INMUNOESTIMULANTE	(11)
						Previene y restaura secreción inmunoglobulinas	(23)

Inicio continuación	<i>Thymus vulgaris</i>	Beneficia respuesta inmune innata	(11)
		Modula linfocitos Inhibe proliferación linfocitos T	(27)
		Beneficia respuesta inmune celular	
	<i>Zingiber officinale</i>	Normaliza leucocitos	(11)
		↓ IL – 6 ↓ IL – 1 ↓ TNF α	(23)
		Antinflamatorio Antitumoral Angioprotector	(1, 12, 14) (9) (12)
	Suplemento Mg	Inmunomodulador Antiviral Antitrombotico	(4)

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 **(1)**, Brito y cols. 2017 **(2)**, Daloe & Behbahani.2019 **(3)**, DiNicolantonio & O'keefe.2021 **(4)**, Dosoky. 2018 **(5)**, Drill, V. 1974 **(6)**, Duraffourd.2017 **(7)**, Elderawi y cols. 2018**(8)**, Ferrante y cols.2021 **(9)**, Guyton & Hall. 2021 **(10)**, Jalali. 2020 **(11)**, Kharitonova y cols. 2015 **(12)**, Kowalczyk. 2020 **(13)**, Narasimha. 2021 **(14)**, Oliviero. 2016 **(15)**, Parham. 2020 **(16)**, Ranasighe y cols. 2013 **(17)**, Rodríguez & Guerrero. 2003 **(18)**, Sadir y cols. 2019 **(19)**, Salehi. 2018 **(20)**, Sánchez. 2020 **(21)**, Schönknecht. 2016 **(22)**, Silveira. 2020 **(23)**, Vanaclocha. 2019 **(24)**, Wagner. 2015 **(25)**, Yu y cols. 2018 **(26)**, Zhang. 2020 **(27)**, Antúnez. 2022 **(28)**.

Abreviaturas: F - función, ↓ - disminuye, Ag - antígeno, IgA - inmunoglobulina, ↑ - aumenta, Acs - anticuerpos, Mg - magnesio.

Tabla 3. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la fiebre, en el resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia
Fiebre	Temperatura normal o muy baja	Temperatura entre 38 a 40 °C acompañado de escalofríos	Temperatura arriba de 38	Pirógenos exógenos	<i>Zingiber officinale</i> <i>Thymus vulgaris</i> <i>Citrus Limonum</i>	Antipirético o Febrífugo	(7)

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 (1), Brito y cols. 2017 (2), Daloe & Behbahani.2019 (3), DiNicolantonio & O’keefe.2021 (4), Dosoky. 2018 (5), Drill, V. 1974 (6), Duraffourd.2017 (7), Elderawi y cols. 2018(8), Ferrante y cols.2021 (9), Guyton & Hall. 2021 (10), Jalali. 2020 (11), Kharitonova y cols. 2015 (12), Kowalczyk. 2020 (13), Narasimha. 2021 (14), Oliviero. 2016 (15), Parham. 2020 (16), Ranasighe y cols. 2013 (17), Rodríguez & Guerrero. 2003 (18), Sadir y cols. 2019 (19), Salehi. 2018 (20), Sánchez. 2020 (21), Schönknecht. 2016 (22), Silveira. 2020 (23), Vanaclocha. 2019 (24), Wagner. 2015 (25), Yu y cols. 2018 (26), Zhang. 2020 (27), Antúnez. 2022 (28).

NOTA: La **fiebre** es una respuesta adaptativa estereotipada, mediada por una cascada de citocinas y prostaglandinas, desencadenada por un evento inflamatorio (**Figura11**). Este proceso se lleva a cabo durante los procesos infecciosos por bacterias y virus (Argente.2010). La fisiopatología de la fiebre se resume más a fondo de manera esquemática en la (**Figura 11**).

Tabla 4. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en las mialgias, en el resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia
Mialgia	A veces, moderadas	Dolor muscular intenso en piernas y espalda	La mayoría de los casos	Daño del sarcoma a su [C]	<i>Aloe vera</i>	Antiinflamatorio	(21)
				intracelular Ezs	<i>Citrus limonum</i>	Antiinflamatorio Analgésico	(5) (5)
				proteolíticas intensificando el daño y destrucción cel.	<i>Thymus vulgaris</i>	Antiinflamatorio Analgésico	(15) (20)
				RABDOMIOLISIS	<i>Zingiber officinale</i>	Antiinflamatorio Analgésico	(27) (27)
					<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Antiinflamatorio Analgésico	(17) (24)
					Suplemento Mg	Antiinflamatorio Antinociceptivo	(1,12,14) (2)

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 (1), Brito y cols. 2017 (2), Daloe & Behbahani.2019 (3), DiNicolantonio & O'keefe.2021 (4), Dosoky. 2018 (5), Drill, V. 1974 (6), Duraffourd.2017 (7), Elderawi y cols. 2018(8), Ferrante y cols.2021 (9), Guyton & Hall. 2021 (10), Jalali. 2020 (11), Kharitonova y cols. 2015 (12), Kowalczyk. 2020 (13), Narasimha. 2021 (14), Oliviero. 2016 (15), Parham. 2020 (16), Ranasighe y cols. 2013 (17), Rodríguez & Guerrero. 2003 (18), Sadir y cols. 2019 (19), Salehi. 2018 (20), Sánchez. 2020 (21), Schönknecht. 2016 (22), Silveira. 2020 (23), Vanaclocha. 2019 (24), Wagner. 2015 (25), Yu y cols. 2018 (26), Zhang. 2020 (27), Antúnez. 2022 (28).

Abreviaturas: [C] - concentración, Ezs - enzimas, cel - células, Mg – magnesio.

NOTA: Las **mialgias** son debidas a la lesión de las células musculares esqueléticas, ocasionando dolor muscular y acompañándose de debilidad, malestar general, fiebre y orina oscura. Pudiendo ser reversible e irreversible la lesión. Las concentraciones de calcio y enzimas juegan un papel importante en el inicio y lesión del músculo. Al ser una lesión, no reversible compromete la función renal (Garro. 2014, Domínguez.1997). La fisiopatología de las mialgias se ilustra en los pasos subsecuentes de las (**Figuras 13, 14 y 15**).

Tabla 5. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la cefalea, en el resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia
Cefalea	Muy poco común	Aguda e intensa, ocasionalmente asociada a fotofobia y dolor retro ocular	Intensa, mencionan que nunca había presentado una así, continua	Lesiones: mecánicas físicas	<i>Aloe vera</i>	Antiinflamatorio	(21)
				químicas	<i>Citrus limonum</i>	Antiinflamatorio Analgésico	(5) (5)
				dolor	<i>Thymus vulgaris</i>	Antiinflamatorio Analgésico	(15) (20)
				infección viremia	<i>Zingiber officinale</i>	Antiinflamatorio Analgésico	(27) (27)
				irritación meníngea (estructuras)	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Antiinflamatorio Analgésico	(17) (24)
					Suplemento Mg	Antiinflamatorio	(1,12,14)

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 (1), Brito y cols. 2017 (2), Daloe & Behbahani.2019 (3), DiNicolantonio & O'keefe.2021 (4), Dosoky. 2018 (5), Drill, V. 1974 (6), Duraffourd.2017 (7), Elderawi y cols. 2018(8), Ferrante y cols.2021 (9), Guyton & Hall. 2021 (10), Jalali. 2020 (11), Kharitonova y cols. 2015 (12), Kowalczyk. 2020 (13), Narasimha. 2021 (14), Oliviero. 2016 (15), Parham. 2020 (16), Ranasighe y cols. 2013 (17), Rodríguez & Guerrero. 2003 (18), Sadir y cols. 2019 (19), Salehi. 2018 (20), Sánchez. 2020 (21), Schönknecht. 2016 (22), Silveira. 2020 (23), Vanaclocha. 2019 (24), Wagner. 2015 (25), Yu y cols. 2018 (26), Zhang. 2020 (27), Antúnez. 2022 (28).

NOTA: Hay estructuras del cráneo sensibles al dolor como las enlistadas en la **(Figura 12)**, existiendo tres factores causales interrelacionados en la **cefalea**: el déficit neuronal, los fenómenos vasculares y los mediadores químicos (Argente. 2010). La fisiopatología de la cefalea se resume más a fondo de manera esquemática en la **(Figura 12)**.

Tabla 6. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la rinitis - rinorrea, en el resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia
Rinitis – rinorrea	Transparente, fluida y abundante los primeros días para volverse mucosas y purulentas a los 2 o 3 días	A veces	En enfermedad leve, ocasiones	Sensibilización			
				inhalación de Ag	<i>Aloe vera</i>	Antiinflamatorio	(21)
				producción IgE “degranulación”	<i>Citrus limonum</i>	Antiinflamatorio Antialérgico	(5) (26)
				mediador químico	<i>Thymus vulgaris</i>	Antiinflamatorio Antialérgico	(15) (20)
						Mucolítico	(20)
				factores quimiotácticos	<i>Zingiber officinale</i>	Antiinflamatorio Mucolítico	(27) (23)
				eosinófilos	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Antiinflamatorio	(17)
				↑ permeabilidad vasodilatación inflamación edema moco nasal se modifica	Suplemento Mg	Antiinflamatorio Beneficia movimiento ciliar	(1,12,14) (10)

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 (1), Brito y cols. 2017 (2), Daloe & Behbahani.2019 (3), DiNicolantonio & O'keefe.2021 (4), Dosoky. 2018 (5), Drill, V. 1974 (6), Duraffourd.2017 (7), Elderawi y cols. 2018(8), Ferrante y cols.2021 (9), Guyton & Hall. 2021 (10), Jalali. 2020 (11), Kharitonova y cols. 2015 (12), Kowalczyk. 2020 (13), Narasimha. 2021 (14), Oliviero. 2016 (15), Parham. 2020 (16), Ranasighe y cols. 2013 (17), Rodríguez & Guerrero. 2003 (18), Sadir y cols. 2019 (19), Salehi. 2018 (20), Sánchez. 2020 (21), Schönknecht. 2016 (22), Silveira. 2020 (23), Vanaclocha. 2019 (24), Wagner. 2015 (25), Yu y cols. 2018 (26), Zhang. 2020 (27), Antúnez. 2022 (28).

Abreviaturas: Ag - antígeno, IgE - inmunoglobulina, ↑ - aumenta, Mg - magnesio.

NOTA: En la **rinitis - rinorrea** son manifestaciones que se originan, al existir un proceso inflamatorio en la mucosa nasal, dependiendo del grado de la inflamación, existir estornudos o rinorrea que la mayoría de las veces es hialina (Rivero.1997). En la (**Figura 16**) se esquematiza los pasos subsecuentes de la fisiopatología que desencadena la rinitis – rinorrea.

Tabla 7. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la tos, en el resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia
Tos	Muy frecuente. Al inicio suele ser seca y luego evolucionar a productiva	Seca y puede llegar a ser intensa	En enfermedad leve, ocasiones. acompañarse de disnea	Estimulo “tipos” zona anatómica vía aferente	<i>Zingiber officinale</i>	Antitusivo “Inhibe reflejos”	(23)
				ME “bulbo” centro-TOS			
				vía eferente:			Antitusivo (20)
				1 irritación	<i>Thymus vulgaris</i>	Mucolítico (15)	
				2 inspiración profunda		Broncodilatador (15)	
				3 compresiva			
				4 expulsiva “presión” 100 mmHg	<i>Citrus limonum</i>	Broncodilatador (26)	
	Suplemento Mg	Antiinflamatorio (1,12,14)					
		Beneficia movimiento ciliar (10)					
		Broncodilatador (3)					

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 (1), Brito y cols. 2017 (2), Daloe & Behbahani.2019 (3), DiNicolantonio & O'keefe.2021 (4), Dosoky. 2018 (5), Drill, V. 1974 (6), Duraffourd.2017 (7), Elderawi y cols. 2018(8), Ferrante y cols.2021 (9), Guyton & Hall. 2021 (10), Jalali. 2020 (11), Kharitonova y cols. 2015 (12), Kowalczyk. 2020 (13), Narasimha. 2021 (14), Oliviero. 2016 (15), Parham. 2020 (16), Ranasighe y cols. 2013 (17), Rodríguez & Guerrero. 2003 (18), Sadir y cols. 2019 (19), Salehi. 2018 (20), Sánchez. 2020 (21), Schönknecht. 2016 (22), Silveira. 2020 (23), Vanaclocha. 2019 (24), Wagner. 2015 (25), Yu y cols. 2018 (26), Zhang. 2020 (27), Antúnez. 2022 (28).

Abreviaturas: ME – medula espinal, Mg - magnesio.

NOTA: La **tos** es un mecanismo reflejo, que tiene como función, remover el exceso de secreciones y presencia de cuerpos extraños, el cual consta de 4 fases (Rivero. 1997). En la **(Figura 17)** se resumen de manera concisa el reflejo de la tos.

Tabla 8. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la debilidad - fatiga, en el resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia
Debilidad – fatiga	Moderada	Muy pronunciadas, especialmente al inicio y a menudo	Si, durante la viremia, y posterior a seroconversión	“Viremia” respuesta metabólico estrés inmunidad lábil déficit crítico “huésped” consume nutrientes esenciales	<i>Aloe vera</i>	Previene y restaura secreción IgA Normaliza – linfocitos y glóbulos blancos	(21)
						↑ fagocitosis Beneficia respuesta INMUNOESTIMULANTE	(11)
						↑ inmunoglobulinas ↑ títulos de Acs INMUNOESTIMULANTE	(11)
Debilidad- fatiga					<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Previene y restaura secreción inmunoglobulinas	(23)

continuación	<i>Thymus vulgaris</i>	Beneficia respuesta inmune innata	(11)
		Modula linfocitos Inhibe proliferación linfocitos T	(27)
	<i>Zingiber officinale</i>	Beneficia respuesta inmune celular	
		Normaliza leucocitos	(11)
		↓ IL – 6 ↓ IL – 1 ↓ TNF α	(23)
Debilidad-fatiga continuación		Antinflamatorio	(1,12,14)
	Suplemento Mg	Antitumoral	(9)
		Hipnótico	(6)

	Suplemento	Inmunomodulador	(4)
	Mg	Antiviral	(4)
		Antinociceptivo	(2)

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 (1), Brito y cols. 2017 (2), Daloe & Behbahani.2019 (3), DiNicolantonio & O’keefe.2021 (4), Dosoky. 2018 (5), Drill, V. 1974 (6), Duraffourd.2017 (7), Elderawi y cols. 2018(8), Ferrante y cols.2021 (9), Guyton & Hall. 2021 (10), Jalali. 2020 (11), Kharitonova y cols. 2015 (12), Kowalczyk. 2020 (13), Narasimha. 2021 (14), Oliviero. 2016 (15), Parham. 2020 (16), Ranasighe y cols. 2013 (17), Rodríguez & Guerrero. 2003 (18), Sadir y cols. 2019 (19), Salehi. 2018 (20), Sánchez. 2020 (21), Schönknecht. 2016 (22), Silveira. 2020 (23), Vanaclocha. 2019 (24), Wagner. 2015 (25), Yu y cols. 2018 (26), Zhang. 2020 (27), Antúnez. 2022 (28).

Abreviaturas: IgA - inmunoglobulina, ↑ - aumenta, Acs - anticuerpos, Mg - magnesio.

NOTA: El proceso infeccioso conlleva a una respuesta metabólica al estrés, que, junto con el sistema inmunológico lábil, suelen generar astenia importante, los procesos infecciosos consumen nutrientes esenciales, conduciendo a un déficit crítico para el organismo como es el caso en estas viremias (Argente y Álvarez, 2010; Ferrante y col.,2021). La debilidad - **fatiga** son síntomas clave. En la (**Figura 18**) se ilustra los pasos que desencadena la fisiopatología de la debilidad y fatiga.

Tabla 9. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en el dolor de garganta, en el resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia
Otros síntomas	Estornudos, dolor de garganta , irritación ocular	Se producen estornudos, dolor de garganta e irritación ocular con menos frecuencia	En enfermedad grave y enfermedad crítica. gastrointestinales e inmunológicas	MO “virus”	<i>Aloe vera</i>	Antiinflamatorio	(21)
				inmunidad débil		Antiviral	(21,7)
				inflamación tejido		Antiinflamatorio	(5)
				inicio –		Analgesico	(5)
				vasoconstricción		Antiviral	(23)
				vasodilatación		Antiinflamatorio	(15)
				mediador –		Analgesico	(20)
				inflamación		Antiviral	(13)
				quimiotaxis		Odinofagia	(13)
				elementos formes		Antiinflamatorio	(27)
exudación plasma	Analgesico	(27)					
edema submucosa	Antiviral	(16)					
glands excreción							
folículos linfoides –							
tumefactos							
otros síntomas				IRAs			

continuación

	Antiinflamatorio	(17)
<i>Cinnamomum</i>	Analgésico	(24)
<i>zeylanicum</i>	Antiviral	(17)
	Odinofagia	(11)
	Antiinflamatorio	(1,12,14)
Suplemento Mg	Antiviral	(4)
	Antinociceptivo	(2)

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 (1), Brito y cols. 2017 (2), Daloe & Behbahani.2019 (3), DiNicolantonio & O'keefe.2021 (4), Dosoky. 2018 (5), Drill, V. 1974 (6), Duraffourd.2017 (7), Elderawi y cols. 2018(8), Ferrante y cols.2021 (9), Guyton & Hall. 2021 (10), Jalali. 2020 (11), Kharitonova y cols. 2015 (12), Kowalczyk. 2020 (13), Narasimha. 2021 (14), Oliviero. 2016 (15), Parham. 2020 (16), Ranasighe y cols. 2013 (17), Rodríguez & Guerrero. 2003 (18), Sadir y cols. 2019 (19), Salehi. 2018 (20), Sánchez. 2020 (21), Schönknecht. 2016 (22), Silveira. 2020 (23), Vanaclocha. 2019 (24), Wagner. 2015 (25), Yu y cols. 2018 (26), Zhang. 2020 (27), Antúnez. 2022 (28).

Abreviaturas: **MO** - microorganismo, **glands** - glándulas, **IRAs** – infecciones respiratorias agudas.

NOTA: El **dolor de garganta** su origen es una inflamación del tejido faríngeo, que puede obedecer en primer lugar por virus y en menor proporción bacterias (Chacón y col). En la **(Figura 19)** se ilustran los pasos subsecuentes que se originan en una faringitis y por consiguiente se produciéndose una odinofagia.

Tabla 10. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la irritación ocular, en el resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia	
Otros síntomas	Estornudos, dolor de garganta, irritación ocular con menos frecuencia	Se producen estornudos, dolor de garganta e irritación ocular con menos frecuencia	En enfermedad grave y crítica. gastrointestinales e inmunológicas	“Inflamación”	<i>Aloe vera</i>	Antiinflamatorio	(21)	
				inyección vascular esclera – conjuntiva		Antiviral	(21,7)	
				vasos conjuntivales superficiales		Antiinflamatorio	(5)	
						Antiviral	(23)	
						Analgésico	(5)	
				“inflamación” fórnix +++ limboesclerocorneal +		<i>Thymus vulgaris</i>	Antiinflamatorio	(15)
							Antiviral	(13)
							Analgésico	(20)
			Antiviral	(16)				
					Analgésico	(27)		
				<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Antiinflamatorio	(17)		
					Antiviral	(17)		
					Analgésico	(24)		
otros síntomas								

continuación	Suplemento	Antiinflamatorio	(1,12,14)
	Mg	Antiviral	(4)

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 (1), Brito y cols. 2017 (2), Daloe & Behbahani.2019 (3), DiNicolantonio & O’keefe.2021 (4), Dosoky. 2018 (5), Drill, V. 1974 (6), Duraffourd.2017 (7), Elderawi y cols. 2018(8), Ferrante y cols.2021 (9), Guyton & Hall. 2021 (10), Jalali. 2020 (11), Kharitonova y cols. 2015 (12), Kowalczyk. 2020 (13), Narasimha. 2021 (14), Oliviero. 2016 (15), Parham. 2020 (16), Ranasighe y cols. 2013 (17), Rodríguez & Guerrero. 2003 (18), Sadir y cols. 2019 (19), Salehi. 2018 (20), Sánchez. 2020 (21), Schönknecht. 2016 (22), Silveira. 2020 (23), Vanaclocha. 2019 (24), Wagner. 2015 (25), Yu y cols. 2018 (26), Zhang. 2020 (27), Antúnez. 2022 (28).

Abreviaturas: intensidad “hiperemia” leve (+), intensidad “hiperemia” - considerable - (+++), Mg - magnesio.

NOTA: La **hiperemia ocular** es una inflamación a nivel escleral uni o bilateral, originada por agentes infecciosos, produciendo una inyección vascular “hiperemia” (Esteva .2004). En la **(Figura 20)** se enumeran los pasos que desencadenan este síntoma.

Tabla 11. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en los estornudos, en el resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia
Otros síntomas	Estornudos, dolor de garganta, irritación ocular	Se producen estornudos , dolor de garganta e irritación ocular con menos frecuencia	En enfermedad grave y enfermedad crítica. gastrointestinales e inmunológicas	Sensibilización	<i>Aloe vera</i>	Antiinflamatorio	(21)
				inhalación de Ag	<i>Citrus limonum</i>	Antiinflamatorio Antialérgico	(5) (26)
				producción IgE “degranulación”	<i>Thymus vulgaris</i>	Antiinflamatorio Antialérgico	(15) (20)
				mediador químico			
				factores quimiotácticos	<i>Zingiber officinale</i>	Antiinflamatorio	(27)
				eosinófilos	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Antiinflamatorio	(17)
				↑ permeabilidad			
				vasodilatación	Suplemento Mg	Antiinflamatorio	(1,12,14)
				inflamación			
				edema			
otros síntomas							

continuación

moco nasal
se modifica

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 (1), Brito y cols. 2017 (2), Daloe & Behbahani.2019 (3), DiNicolantonio & O'keefe.2021 (4), Dosoky. 2018 (5), Drill, V. 1974 (6), Duraffourd.2017 (7), Elderawi y cols. 2018(8), Ferrante y cols.2021 (9), Guyton & Hall. 2021 (10), Jalali. 2020 (11), Kharitonova y cols. 2015 (12), Kowalczyk. 2020 (13), Narasimha. 2021 (14), Oliviero. 2016 (15), Parham. 2020 (16), Ranasighe y cols. 2013 (17), Rodríguez & Guerrero. 2003 (18), Sadir y cols. 2019 (19), Salehi. 2018 (20), Sánchez. 2020 (21), Schönknecht. 2016 (22), Silveira. 2020 (23), Vanaclocha. 2019 (24), Wagner. 2015 (25), Yu y cols. 2018 (26), Zhang. 2020 (27), Antúnez. 2022 (28).

Abreviaturas: **Ag** - antígeno, **IgE** - inmunoglobulina, **↑** - aumenta, **Mg** - magnesio.

NOTA: En los **estornudos**, es una manifestación que se originan, al existir un proceso inflamatorio en la mucosa nasal, dependiendo del grado de la inflamación, existir estornudos o rinorrea que la mayoría de las veces es hialina (Rivero.1997). En la **(Figura 16)** se esquematiza los pasos subsecuentes de la fisiopatología que desencadena la rinitis, rinorrea y estornudos.

Tabla 12. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en los síntomas gastrointestinales, en el resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia
Otros síntomas gastrointestinales e inmunológicas	S / s	S / s	En enfermedad grave y enfermedad critica.	Expresión ACE 2 TMPRSS2	<i>Alo vera</i>	Antiinflamatorio	(21)
			gastrointestinales	enterocitos cels. epiteliales ileales		Antiviral	(21,7)
			e inmunológicas	coexpresados ↑↑↑ enterocitos colon		Antibacteriano	(21,7)
					<i>Citrus limonum</i>	Antiinflamatorio	(5)
						Antiviral	(23)
						Antibacteriano	(23)
					<i>Thymus vulgaris</i>	Antiinflamatorio	(15)
				paso a TGI sist. mucociliar		Antiviral	(13)
						Antibacteriano	(13)
				barrera epitelial intestinal	<i>Zingiber officinale</i>	Antiinflamatorio	(27)
						Antiviral	(16)
					<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Antibacteriano	(16)
						Antiinflamatorio	(17)
				Antiviral		(17)	
					Antibacteriano	(17)	

otros		Antiinflamatorio	(1,12,14)
síntomas	Suplemento Mg	Antiviral	(4)
continuación		Antimicrobiano	(3)

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 (1), Brito y cols. 2017 (2), Daloe & Behbahani.2019 (3), DiNicolantonio & O’keefe.2021 (4), Dosoky. 2018 (5), Drill, V. 1974 (6), Duraffourd.2017 (7), Elderawi y cols. 2018(8), Ferrante y cols.2021 (9), Guyton & Hall. 2021 (10), Jalali. 2020 (11), Kharitonova y cols. 2015 (12), Kowalczyk. 2020 (13), Narasimha. 2021 (14), Oliviero. 2016 (15), Parham. 2020 (16), Ranasighe y cols. 2013 (17), Rodríguez & Guerrero. 2003 (18), Sadir y cols. 2019 (19), Salehi. 2018 (20), Sánchez. 2020 (21), Schönknecht. 2016 (22), Silveira. 2020 (23), Vanaclocha. 2019 (24), Wagner. 2015 (25), Yu y cols. 2018 (26), Zhang. 2020 (27), Antúnez. 2022 (28).

Abreviaturas: ACE 2 – enzima convertidora de angiotensina II, TMPRSS2 – proteasa transmembrana serina 2, cel. - células, ↑ - aumenta, TGI – tracto gastrointestinal, Mg - magnesio.

NOTA: El virus que está en cavidad nasal pasa al tracto gastrointestinal por el sistema mucociliar, originando una afectación gastrointestinal y desencadenando una sintomatología **gastrointestinal** (Salian y col., 2021). En la **(Figura 21)** se explica el proceso fisiopatológico que desencadena el COVID-19.

Tabla 13. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en las manifestaciones inmunológicas, en el resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia
Otros síntomas	S / s	S / s	En enfermedad grave y enfermedad crítica. gastro intestinales e inmunológicas	F inmunológica comprometida I. innata y adaptativa Inmunoglobulinas ↓ No. ↓ de cels. presentadoras de Ag cambio valores de linfocitos T	<i>Aloe vera</i>	Previene y restaura secreción IgA	(21)
						Normaliza – linfocitos y glóbulos blancos	
						↑ fagocitosis	(11)
						Beneficia respuesta INMUNOESTIMULANTE	
					Modula linfocitos Inhibe proliferación linfocitos T	(27)	
					<i>Zingiber officinale</i>	Beneficia respuesta inmune celular	
						Normaliza leucocitos	(11)
						↓ IL – 6	
						↓ IL – 1	(23)
						↓ TNF α	
otros síntomas							

continuación	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	↑ inmunoglobulinas ↑ títulos de Acs INMUNOESTIMULANTE	(11)
		Previene y restaura secreción inmunoglobulinas	(23)
	<i>Thymus vulgaris</i>	Beneficia respuesta inmune innata	(11)
		Inmunomodulador	(4)
		Antiinflamatorio	(1,12,14)
	Suplemento	Antitumoral	(9)
	Mg	Antiviral	(4)
		Angioprotector	(12)
		Antitrombotico	(4)

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 **(1)**, Brito y cols. 2017 **(2)**, Daloe & Behbahani.2019 **(3)**, DiNicolantonio & O'keefe.2021 **(4)**, Dosoky. 2018 **(5)**, Drill, V. 1974 **(6)**, Duraffourd.2017 **(7)**, Elderawi y cols. 2018**(8)**, Ferrante y cols.2021 **(9)**, Guyton & Hall. 2021 **(10)**, Jalali. 2020 **(11)**, Kharitonova y cols. 2015 **(12)**, Kowalczyk. 2020 **(13)**, Narasimha. 2021 **(14)**, Oliviero. 2016 **(15)**, Parham. 2020 **(16)**, Ranasighe y cols. 2013 **(17)**, Rodríguez & Guerrero. 2003 **(18)**, Sadir y cols. 2019 **(19)**, Salehi. 2018 **(20)**, Sánchez. 2020 **(21)**, Schönknecht. 2016 **(22)**, Silveira. 2020 **(23)**, Vanaclocha. 2019 **(24)**, Wagner. 2015 **(25)**, Yu y cols. 2018 **(26)**, Zhang. 2020 **(27)**, Antúnez. 2022 **(28)**.
Abreviaturas: F - función, ↓ - disminuye, cel. – células, Ag - antígeno, IgA - inmunoglobulina, ↑ - aumenta, Acs - anticuerpos, Mg - magnesio.

Tabla 14. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la duración, en el resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia
Duración	8 a 10 días (1)	3 a 7 días (2)	14 días (3)	Adenovirus factores (1) predisponentes	<i>Thymus vulgaris</i>	Propiedades acortan duración de IRAs	(20)
				Orthomyxoviridae proteína (2) superficie HA y NA	<i>Zingiber officianle</i>	Mejora oxigenación tiempo de permanencia de ICU	(23)
otros				β coronavirus sarbecovirus proteína (3) superficie S 1 y 2 r ACE 2	fórmula magistral componentes	Propiedades, acciones e indicaciones benefician IRAs virales	(11,13,15, 16,20,22, 24,25,28)
Duración continuación						ICU unidad de cuidados intensivos	

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 (1), Brito y cols. 2017 (2), Daloe & Behbahani.2019 (3), DiNicolantonio & O'keefe.2021 (4), Dosoky. 2018 (5), Drill, V. 1974 (6), Duraffourd.2017 (7), Elderawi y cols. 2018(8), Ferrante y cols.2021 (9), Guyton & Hall. 2021 (10), Jalali. 2020 (11), Kharitonova y cols. 2015 (12), Kowalczyk. 2020 (13), Narasimha. 2021 (14), Oliviero. 2016 (15), Parham. 2020 (16), Ranasighe y cols. 2013 (17), Rodríguez & Guerrero. 2003 (18), Sadir y cols. 2019 (19), Salehi. 2018 (20), Sánchez. 2020 (21), Schönknecht. 2016 (22), Silveira. 2020 (23), Vanaclocha. 2019 (24), Wagner. 2015 (25), Yu y cols. 2018 (26), Zhang. 2020 (27), Antúnez. 2022 (28).

Abreviaturas: r ACE 2 – receptor de enzima convertidora de angiotensina II, **IRAs** – infección respiratoria aguda.

Tabla 15. FSPT y efecto terapéutico de extractos o compuestos en las complicaciones, en el resfriado común, influenza y COVID-19.

Síntomas	Resfriado común	Influenza	SARS CoV 2	FSPT	Extracto	Efecto terapéutico	Referencia
Complica- ciones	Sinusitis, otitis. sobre infecciones bacterianas de las vías respiratorias	Bronquitis, neumonía. en la convalecencia pueden aparecer: encefalitis, miocarditis y mioglobinuria	Forma grave con secuelas: pulmonares, cardiovasculares, renales, afectación a sistema nervioso y dérmicas	Resfriado común ser autolimitada, sin complicaciones	<i>Alo vera</i>	Previene y restaura secreción IgA	(21)
				Normaliza – linfocitos y glóbulos blancos			
				↑ fagocitosis		(11)	
				Beneficia respuesta INMUNOESTIMULANTE			
			La Gripe y el SARS CoV 2 se resumen en el cuadro fisiopatológico que completa de manera más puntual y específica		Antiviral	(21,7)	
					Antiinflamatorio	(21)	
					Antibacteriano	(21,7)	
Complica- ciones						Modula linfocitos	

continuación		Inhibe proliferación linfocitos T	(27)
		Beneficia respuesta inmune celular	
		Normaliza leucocitos	(11)
		↓ IL – 6	
		↓ IL – 1	(23)
		↓ TNF α	
	<i>Zingiber officinale</i>		
		Antiviral	(16)
		Antiinflamatorio	(27)
		Mucolítico	(23)
		Antibacteriano	(16)
		Analgésico	(27)
		↑ inmunoglobulinas	
		↑ títulos de Acs	(11)
Complica- ciones		INMUNOESTIMULANTE	
continuación		Previene y restaura	

		secreción inmunoglobulinas	(23)
	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Antiviral	(17)
		Antiinflamatorio	(17)
		Antibacteriano	(17)
		Analgesico	(24)
		Antiviral	(23)
		Antiinflamatorio	(5)
	<i>Citrus limonum</i>	Antialérgico	(26)
		Antibacteriano	(23)
		Analgesico	(5)
Complica- ciones continuación		Beneficia respuesta inmune innata	(11)
		Antiviral	(13)
		Antiinflamatorio	(15)

		Mucolítico	(20)
	<i>Thymus vulgaris</i>	Antialérgico	(20)
		Antibacteriano	(13)
		Analgesico	(20)
		Antihipertensivo	(1,8,12,14,18)
		Antihiperlipémico	(1,8,12,14,18)
	Suplemento Mg	Antioxidante	(19)
		Hipnótico	(6)
		Antiviral	(4)
		Inmunomodulador	(4)
		Antiinflamatorio	(1,12,14)
		Antitumoral	(9)
		Antimicrobiano	(3)
	Suplemento Mg	Angioprotector	(12)

**Complica-
ciones**
continuación

Antitrombotico	(4)
Beneficia movimiento ciliar	(10)
Broncodilatador	(3)

Referencias: Am.J. Obstet. Gynecol. 2013 (1), Brito y cols. 2017 (2), Daloe & Behbahani.2019 (3), DiNicolantonio & O’keefe.2021 (4), Dosoky. 2018 (5), Drill, V. 1974 (6), Duraffourd.2017 (7), Elderawi y cols. 2018(8), Ferrante y cols.2021 (9), Guyton & Hall. 2021 (10), Jalali. 2020 (11), Kharitonova y cols. 2015 (12), Kowalczyk. 2020 (13), Narasimha. 2021 (14), Oliviero. 2016 (15), Parham. 2020 (16), Ranasighe y cols. 2013 (17), Rodríguez & Guerrero. 2003 (18), Sadir y cols. 2019 (19), Salehi. 2018 (20), Sánchez. 2020 (21), Schönknecht. 2016 (22), Silveira. 2020 (23), Vanaclocha. 2019 (24), Wagner. 2015 (25), Yu y cols. 2018 (26), Zhang. 2020 (27), Antúnez. 2022 (28).

Abreviaturas: SARS CoV 2 – COVID 19, ↓ - disminuye, IgA - inmunoglobulina, ↑ - aumenta, Acs - anticuerpos, Mg - magnesio.

NOTA: Tanto en la influenza y la COVID-19 las **complicaciones** se hacen presentes por una desregulación inmunitaria “IL-6”, más producción de citocinas proinflamatorias y linfopenia de células CD4+ (**Figura 22**). Donde tanto en la COVID-19 e influenza puede existir manifestaciones graves como neumonía, coagulopatías y en casos más graves “Síndrome de dificultad respiratoria aguda”, y con afectación a órganos (Manzanares y Contreras, 2020; Anka y col.,2020; Fisher y col.,2020).

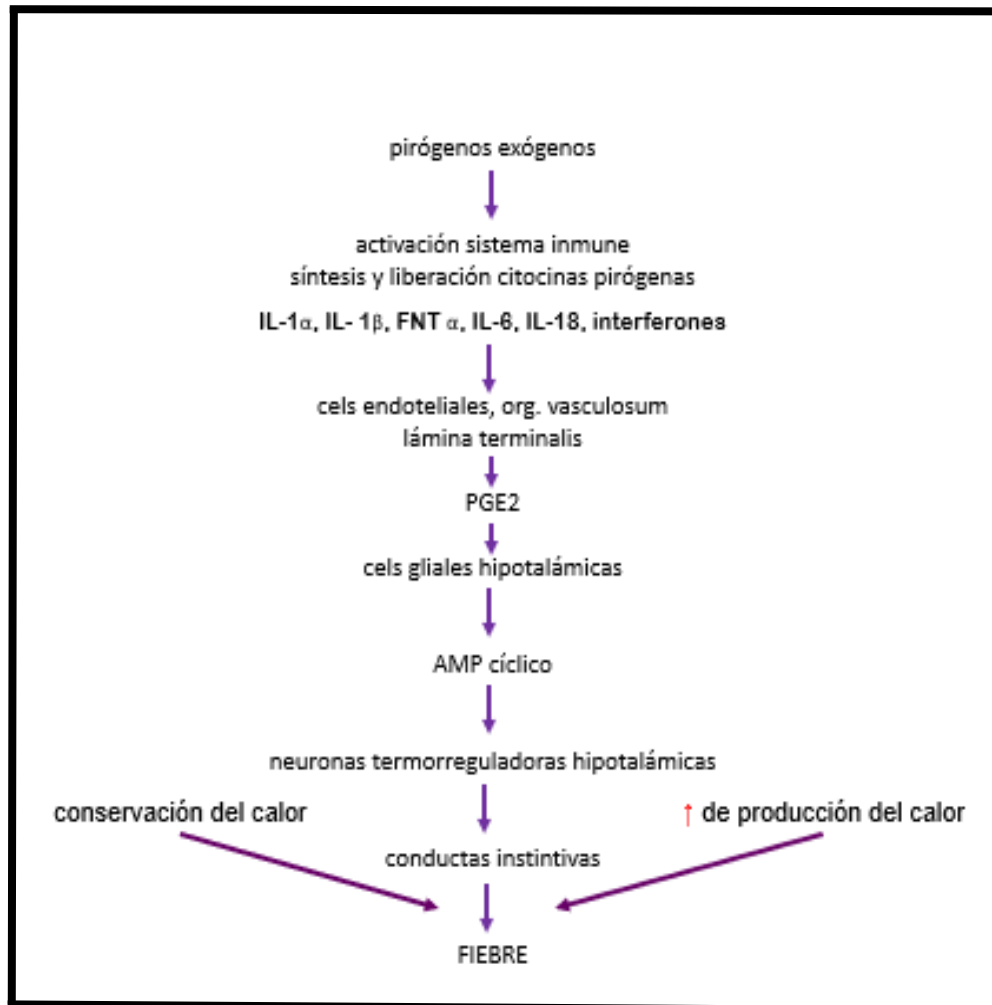


Figura 11. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la fiebre en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV 2.

Fuente: (Argente. 2010). Imagen realizada por el Autor

Abreviaturas: **IL** – interleucinas (α , β , 6 y 18), **cels** – células, **org** – órgano, **PG** – prostaglandinas (E2), **AMP** – monofosfato de adenosina, \uparrow – aumento.

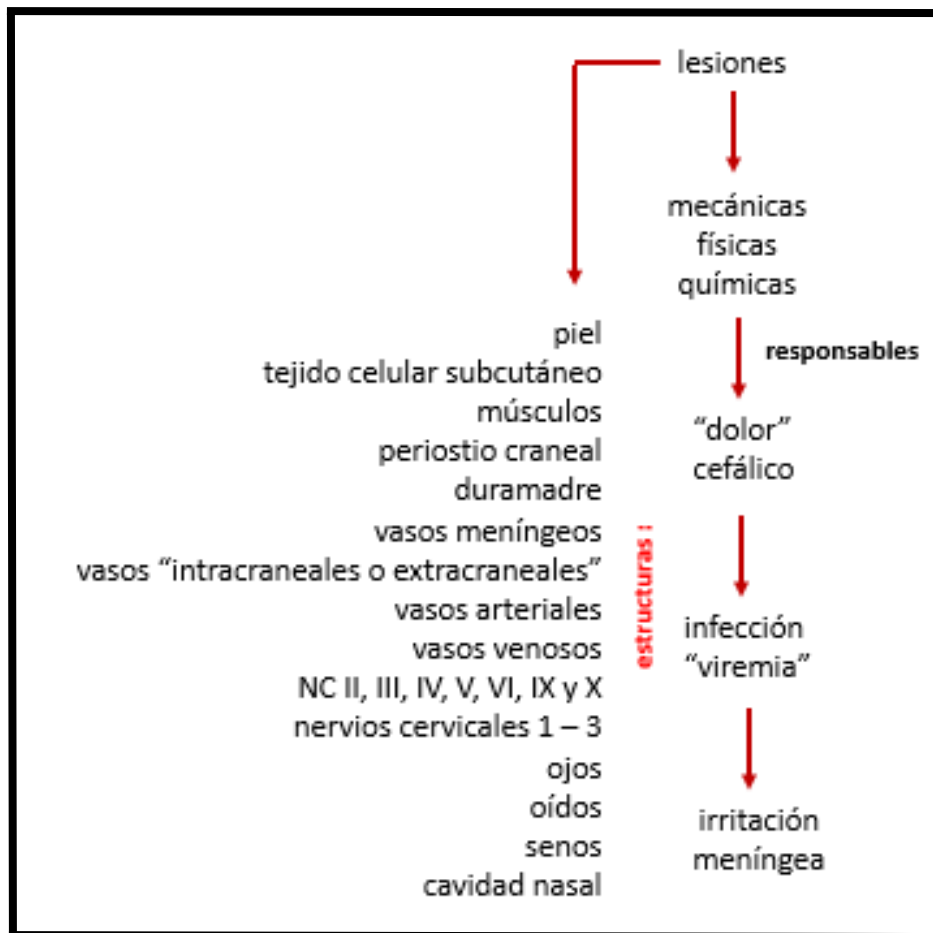


Figura 12. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la cefalea en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV 2.

Fuente: (Argente. 2010). Imagen realizada por el Autor

Abreviaturas: **NC** – nervio craneal.

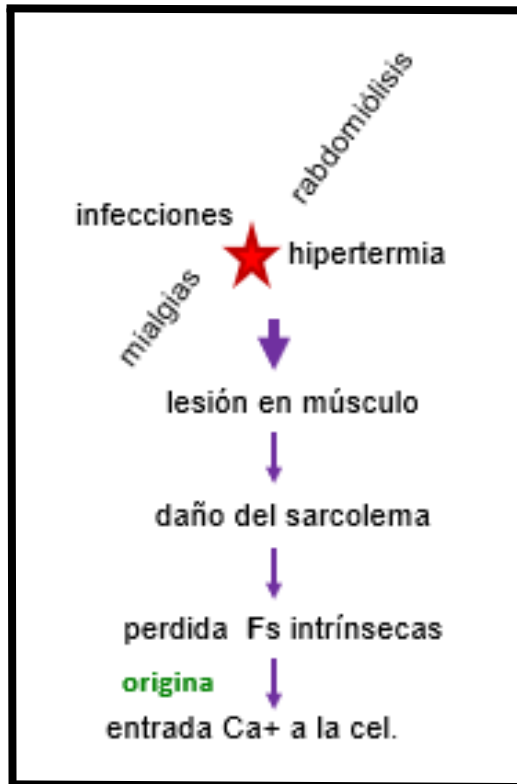


Figura 13. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de las mialgias en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV 2. Primer parte.

Fuente: (Garro. 2014, Domínguez.1997). Imagen realizada por el Autor
 Abreviaturas: **Fs** – funciones, **cel(s)** – células.

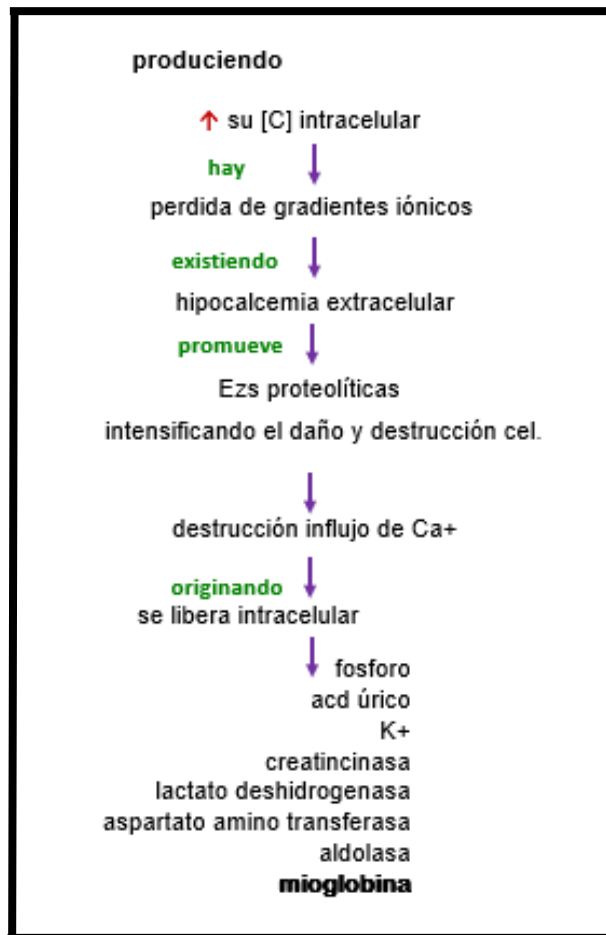


Figura 14. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de las mialgias en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV 2. Segunda parte.

Fuente: (Garro. 2014, Domínguez.1997). Imagen realizada por el Autor

Abreviaturas: ↑ - aumento, [C] – concentración, Ezs - enzimas, cel - célula.

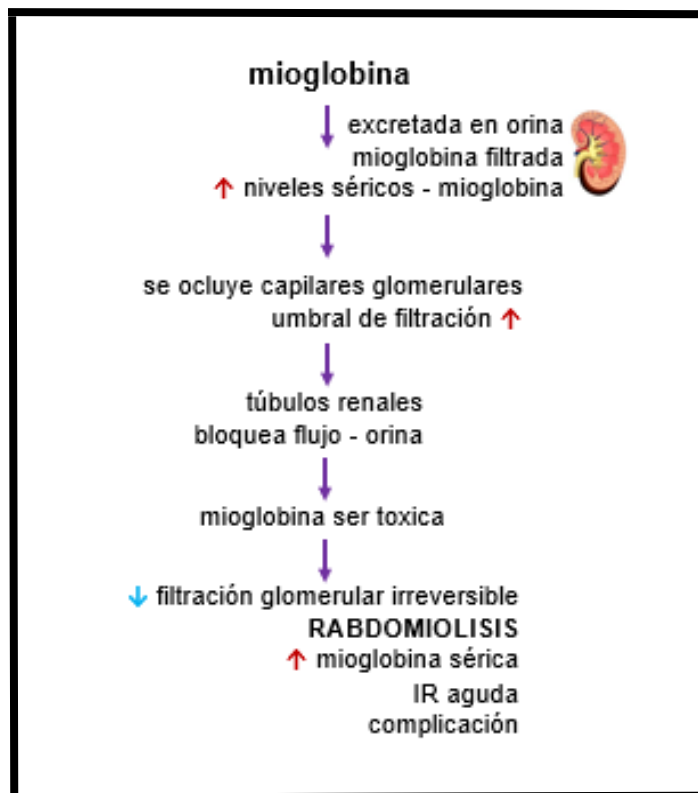


Figura 15. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de las mialgias en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV 2. Tercera parte.

Fuente: (Garro. 2014, Domínguez.1997). Imagen realizada por el Autor

Abreviaturas: ↑ - aumenta, IR – insuficiencia renal, ↓ - disminuye.

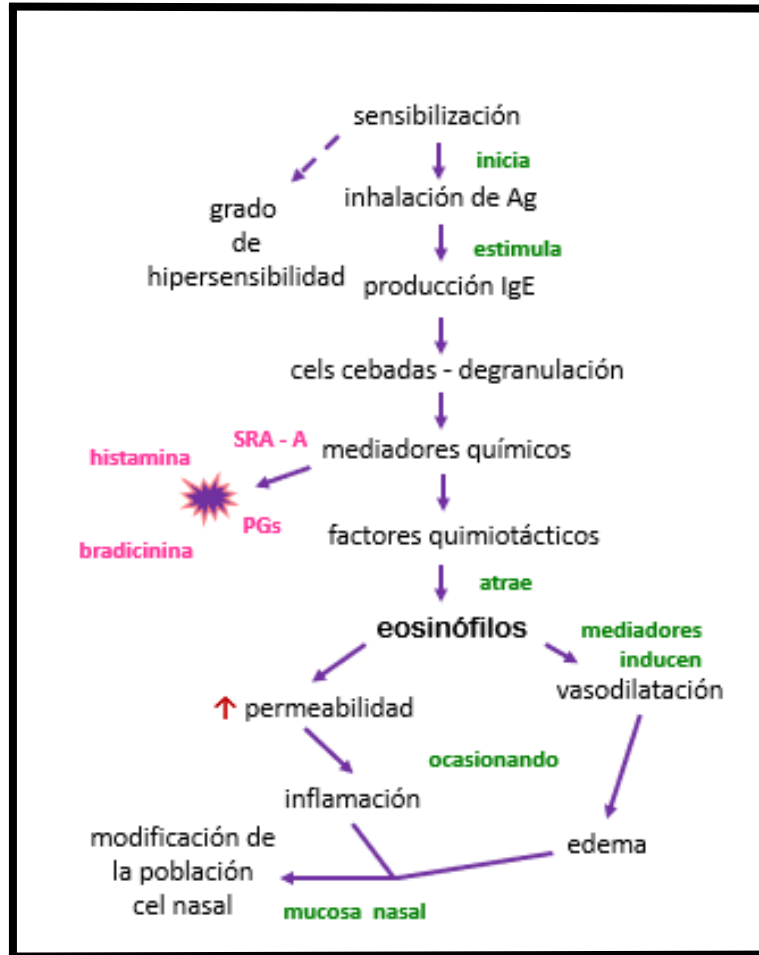


Figura 16. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la rinitis / rinorrea – estornudos en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV 2.

Fuente: (Rivero.1997). Imagen realizada por el Autor

Abreviaturas: **Ag** - antígeno, **cels** – células, **SRA A** – sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, **PGs** – prostaglandinas, **↑** - aumento.

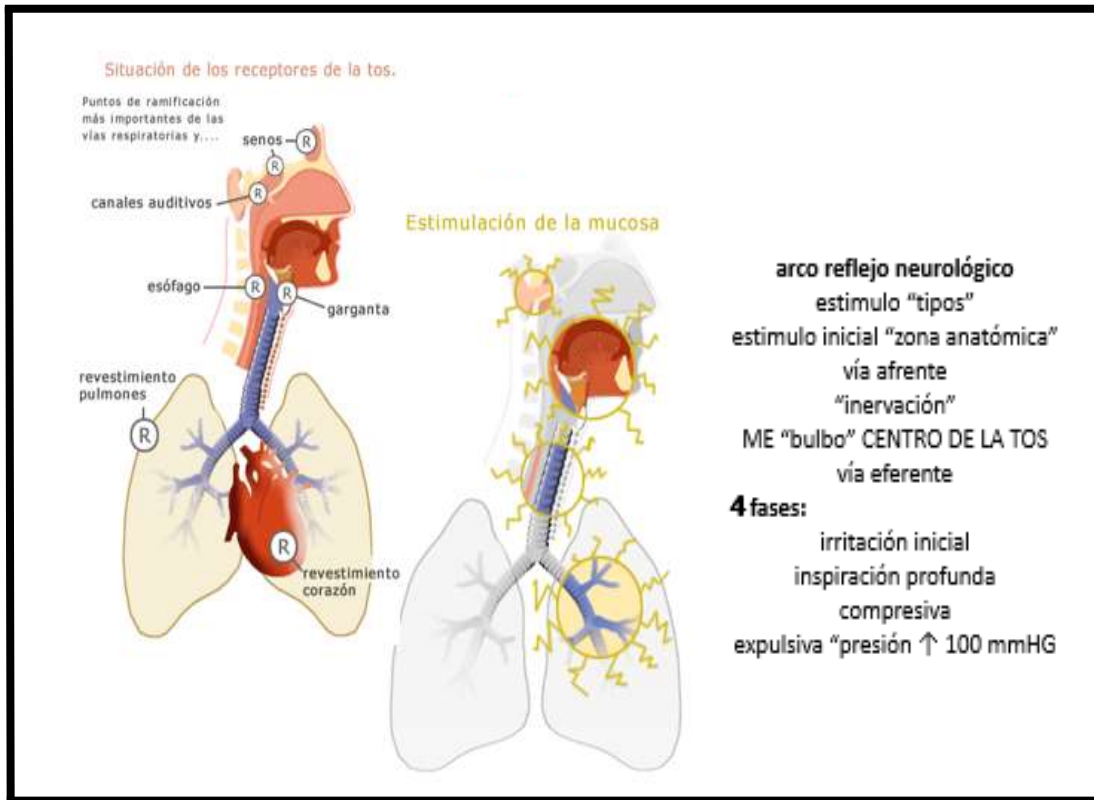


Figura 17. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante del reflejo de la tos en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV 2.

Fuente: (Rivero.1997). Imagen realizada por el Autor

Abreviaturas: **ME** – medula espinal, **↑** - aumento.

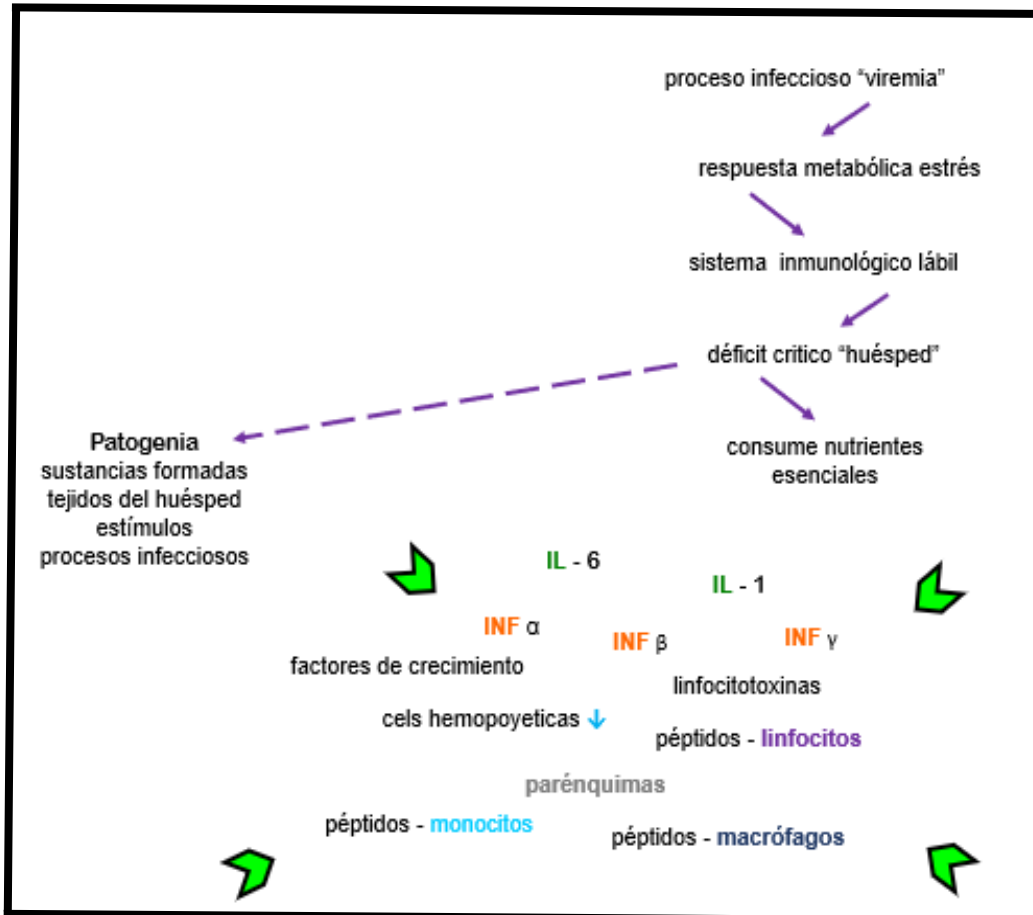


Figura 18. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la debilidad y fatiga en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV 2.

Fuente: (Argente y Álvarez, 2010; Ferrante y col.,2021). Imagen realizada por el Autor
 Abreviaturas: IL – interleucinas (1 y 6), INF – interferones (α , β y γ), cels – células, ↓ - disminuye.

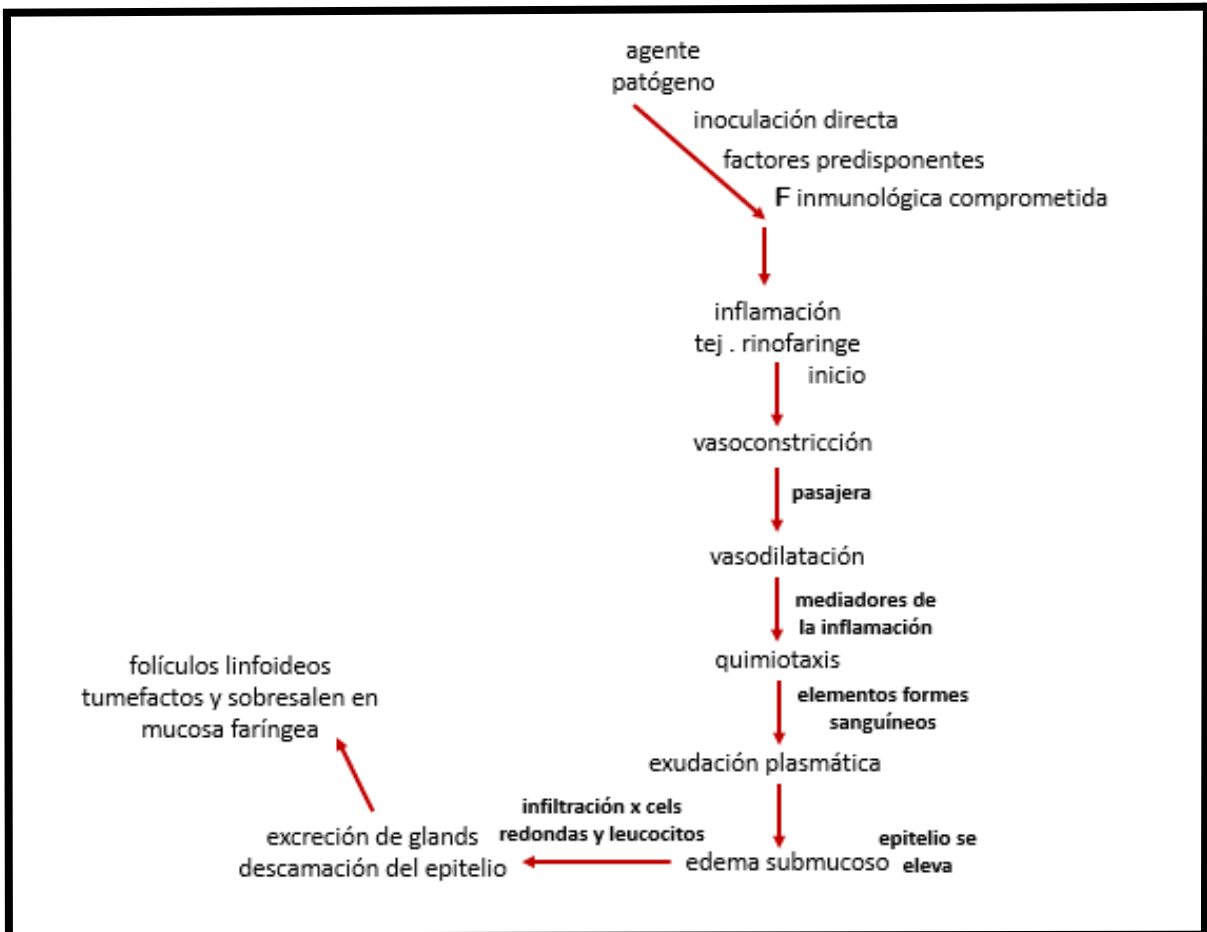


Figura 19. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la odinofagia en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV 2.

Fuente: (Chacón y col). Imagen realizada por el Autor

Abreviaturas: **F** - función, **tej** – tejido, **cels** – células, **X** – por, **glands** - glándulas.

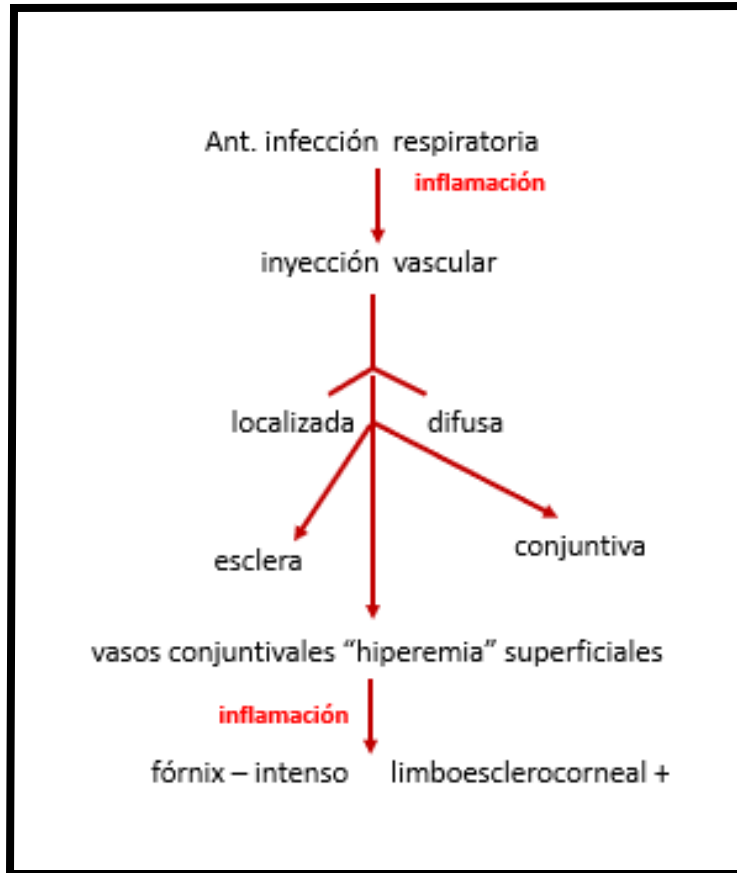


Figura 20. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la hiperemia ocular en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV 2.

Fuente: (Esteva. 2004). Imagen realizada por el Autor

Abreviaturas: **Ant** - antecedente, **intensidad (+)** – intensidad leve.

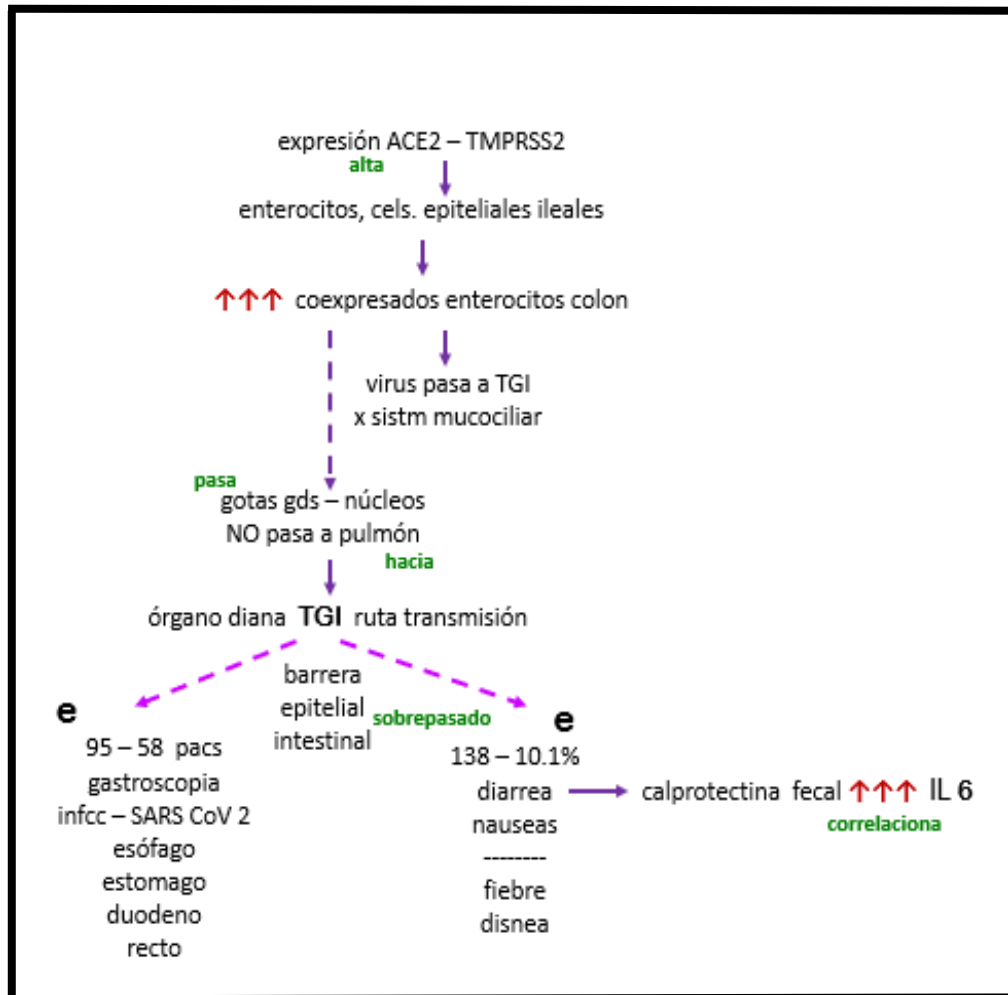


Figura 21. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la enfermedad gastrointestinal (complicación) en el SARS CoV 2.

Fuente: (Salian y col., 2021). Imagen realizada por el Autor

Abreviaturas: **ACE 2** – enzima convertidora de angiotensina 2, **TMPRSS2** – proteasa transmembrana serina 2, **cels** – células, **↑** - aumento. **TGI** – tracto gastrointestinal, **sistm** – sistema, **X** – por, **gds** – grandes, **NO** – negación, **e** – estudio, **pacs** – pacientes, **Infec** - infección.

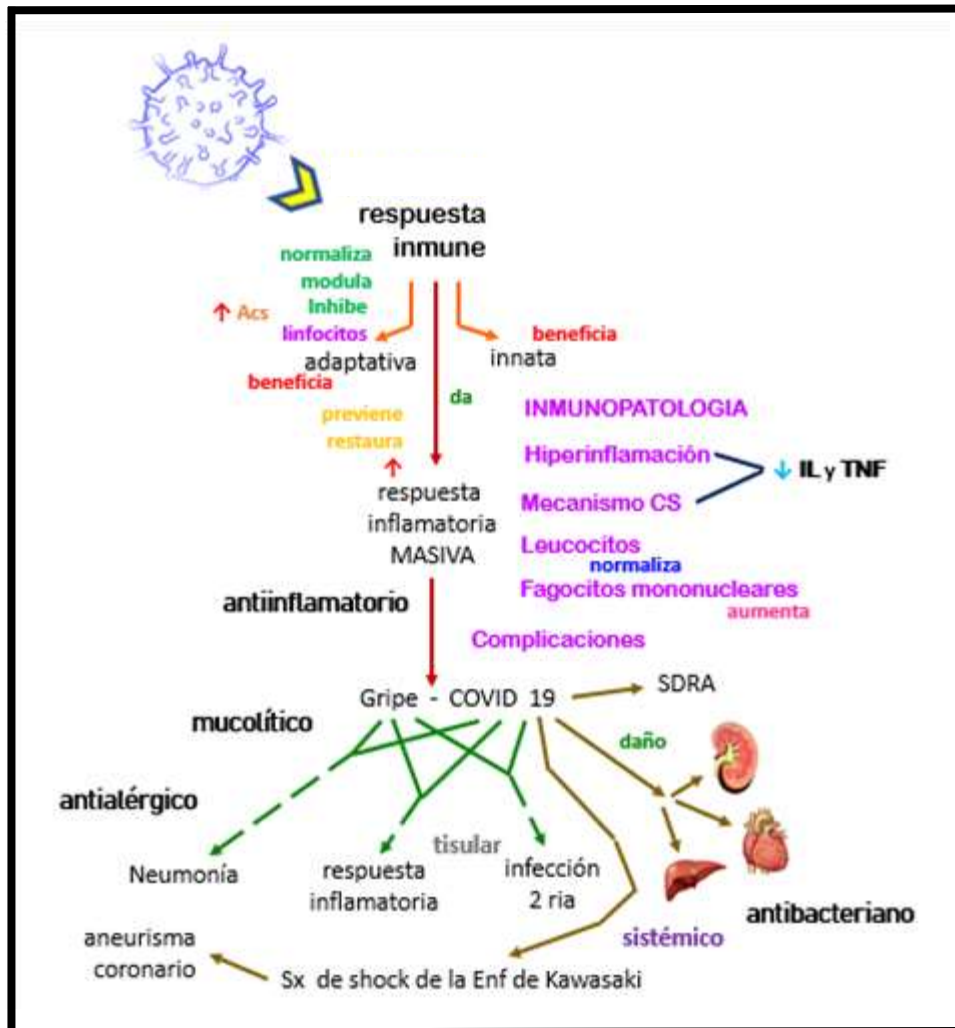


Figura 22. Eventos Fisiopatológicos desencadenantes en el SARS CoV 2 y sus complicaciones.

Fuente: (Manzanares y Contreras, 2020; Abbs y col., 2020; Anka y col., 2020; Fisher y col., 2020).
 Imagen realizada por el Autor

Abreviaturas: **Acs** – anticuerpos, **↑** - aumenta, **IL** – interleucinas, **TNF** – factor de necrosis tumoral, **↓** - disminuye, **CS** – tormenta de citocinas, **SDRA** - síndrome de dificultad respiratoria aguda, **2 ria** – secundaria, **Sx** - síndrome.

3.10.1. Inmunidad en el resfriado común

De manera más puntual, la identificación del virus por el sistema inmunológico innato (1) actúa como la primera línea de defensa antiviral (2) (Aquino y Manzanares-Meza, 2007 - 2020). (Figura 23)

3.10.2. Inmunidad en el virus de la influenza

Se produce respuesta inmune a una infección por el virus de la influenza (3), a través de la secreción de citocinas (5), inducida por el reconocimiento del ARN genómico viral a través de diversos receptores de reconocimiento de patógenos (4) (PRR) (Manzanares-Meza y Abbs y col, 2020 - 2020). (Figura 23)

Durante la Infección de células epiteliales y endoteliales los macrófagos alveolares, inducen la primera ola de citocinas (5): IFN tipo I / III, interleucina (IL) -1 β , IL-18, factor de necrosis tumoral (TNF) - , IL-6 e IL-33 (6).

Posterior a la liberación de IFN tipo I / III, se genera una respuesta antiviral, con la posterior producción de citocinas proinflamatorias por células dendríticas, macrófagos, neutrófilos y monocitos (7). Además, la IL-6 participa en la supervivencia de los neutrófilos durante la infección; sin embargo, la producción excesiva de IL-6 y TNF- se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (Manzanares-Meza y Abbs y col, 2020 - 2020).

La infección por influenza también induce la expresión de IL-33 por las células epiteliales pulmonares, promoviendo la homeostasis y regeneración de tejidos

mediante la inducción de anfiregulina por células T reguladoras (Treg) y células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) (8) (Manzanares-Meza y Abbs y col, 2020 - 2020).

(Figura 23)

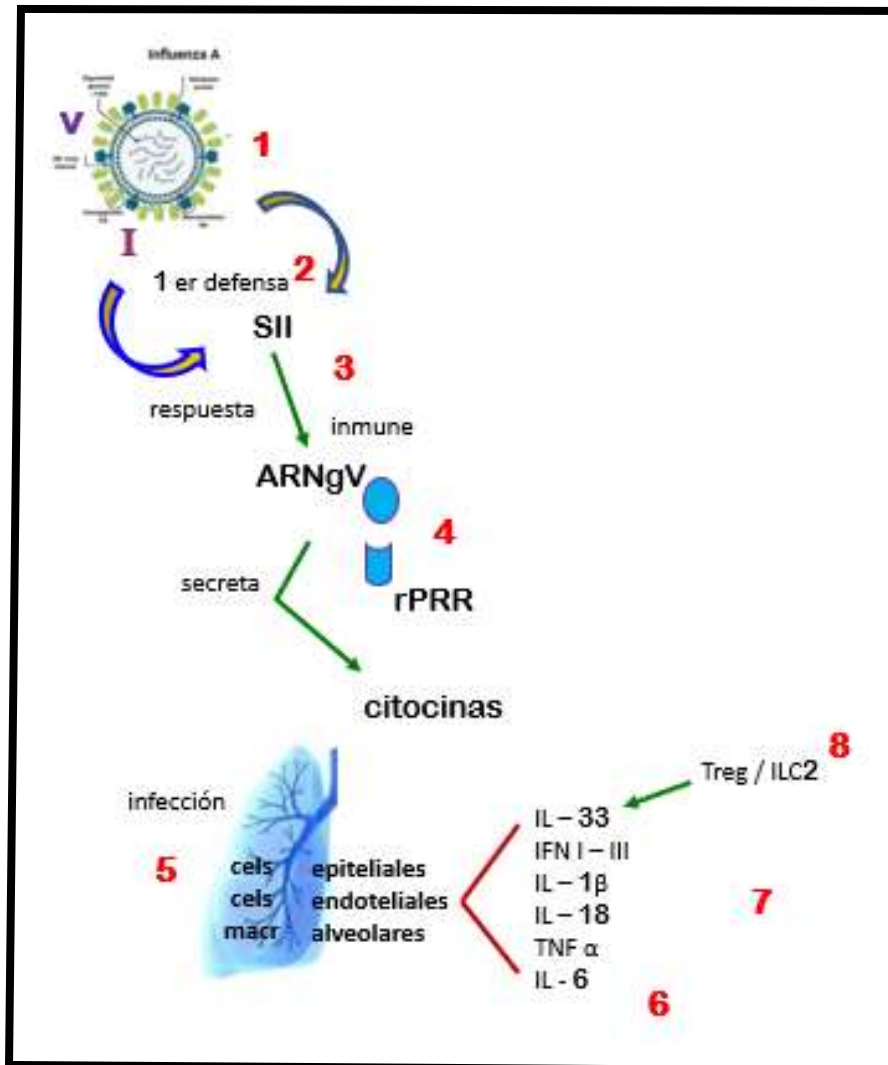


Figura 23. Cascada de señalización de la inmunidad innata, en la infección del virus de la Gripe.

Fuente: (Manzanares y Conteras, 2020; Abbs y col., 2020). Imagenes modificadas por el Autor
 Abreviaturas: **VI** – virus de la influenza, **1^{er}** – primer, **SII** – sistema inmunológico innato, **ARNgV** – ARN genómico viral, **rPRR** – receptores de reconocimiento de patógenos, **cels** – células, **macr** – macrófagos, **IL** – interleucinas (6,18, 33, 1β), **INF** – interferones (I - III), **TNFα** – factor de necrosis tumoral alfa, **Treg** – células T reguladoras, **ILC 2** – células linfoides innatas tipo 2.

3.10.3. Inmunidad en la COVID-19

Los coronavirus (1) se reconocen a través de PRR (2): tipo peaje receptores (3) (TLR) 3, TLR7, TLR9 y RIG-1/MDA5 (gen-1 inducible por ácido retirado/ diferenciación del melanoma-como factor asociado 5). El reconocimiento del genoma del virus genera la activación de las cascadas de señalización (4) de factor nuclear-kB (NF- KB) y factor regulador de interferón 3 (IRF3), que inducen la expresión de IFN tipo I y otras citocinas proinflamatorias (5). Una vez secretado, el IFN tipo I activa el (6) JAK/STAT (Janusquinasa/transductor de señal y activador de la transcripción) vías a través del receptor de IFN (IFNR). STAT1/2, junto con IRF9 (7), induce la expresión de estimulados genes por interferón (8), una respuesta que controla el virus en infecciones, en etapas tempranas (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020). (Figura 24)

La respuesta se caracteriza por interferón “antiviral”. Respuesta tipo I/III y CD4 + Th1 linfocitos T y CD8 + y la activación de células citotóxicas (9), lo que resulta en la diseminación del virus (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020). (Figura 24)

En casos graves, parece haber un retraso en la respuesta antiviral (10), con un consiguiente aumento de la producción de citocinas inflamatorias debido a la infiltración de monocitos y neutrófilos en los pulmones, lo que desencadena el síndrome de tormenta de citocinas. Estas citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 y TNF α , conducen a un aumento en la permeabilidad vascular (11). Otra característica observada en graves casos es la linfopenia (11a),

probablemente debido a una infección directa de linfocitos o para la supresión de respuestas antivirales (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020). (Figura 24)

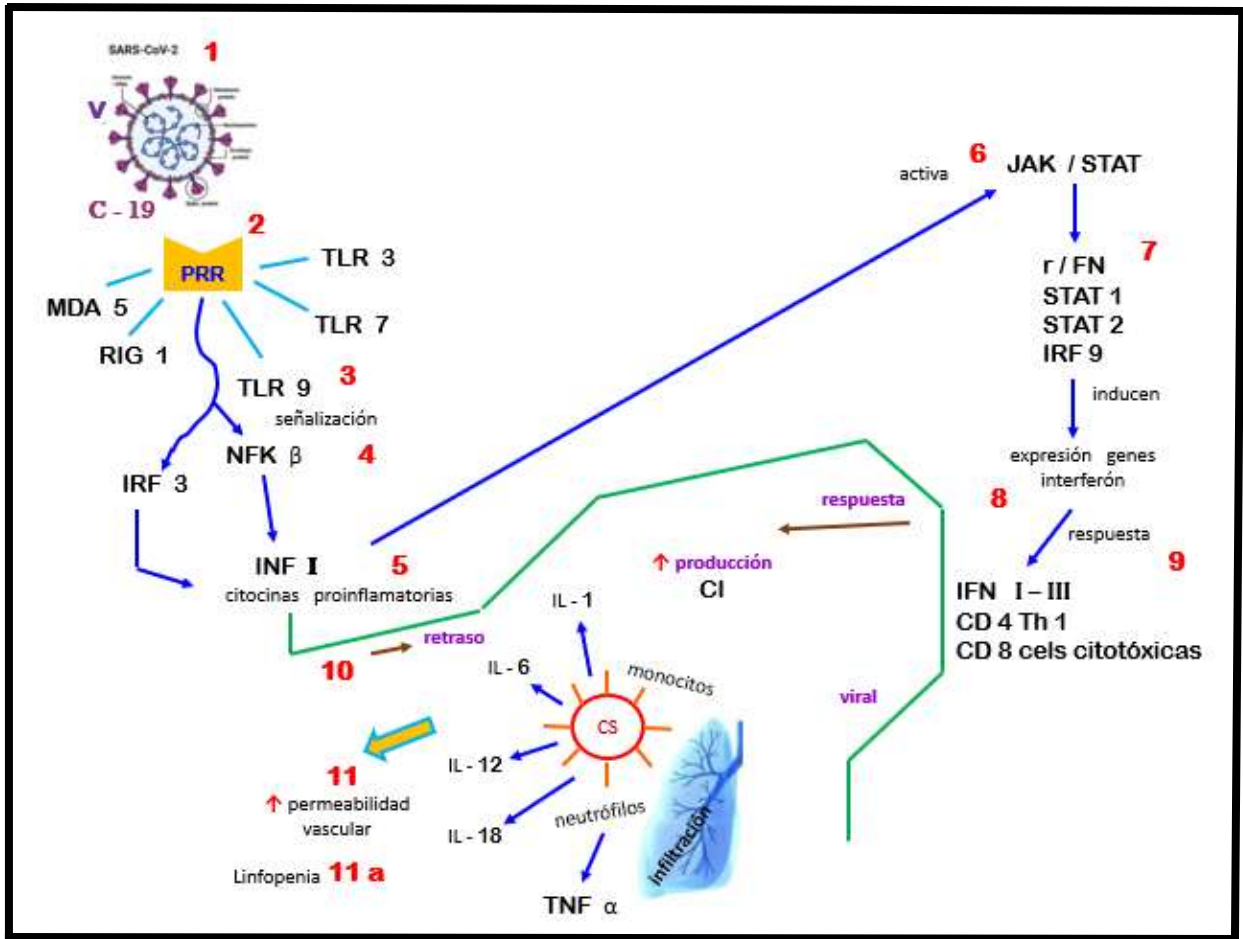


Figura 24. Cascada de señalización de la respuesta inmune innata, en la infección del COVID-19.

Fuente: (Manzanares y Conteras, 2020). Imágenes modificadas por el Autor

Abreviaturas: **VC** - coronavirus, **PRR** – receptores de reconocimiento de patógenos, (**TLR 3,7 y 9, RIG 1**) – tipo de receptores, **MDA 5** – gen 1 melanoma 5, **IRF 3** – factor regulador de interferón 3, **INF 1** – interferón tipo 1, **CI** – citoquinas proinflamatorias, **↑** - aumenta, **IL** – interleucinas (1, 6, 12 y 18), **TNFα** – factor de necrosis tumoral alfa, **CS** – tormenta de citocinas, **JAK/STAT** – transductor que activa transcripción, **r/FN** - receptor interferón, (**STAT 1, STAT 2 e IRF 9**) – vías y receptores, **cels** - células.

En la respuesta inmune adaptativa (1): durante la infección por influenza, las células T CD4 + (2) participan en la producción de citocinas proinflamatorias (3), IFN- γ , y el cambio de isotipo de anticuerpos, mientras las células T citotóxicas CD8 + (4) son responsables de la eliminación de las células infectadas por el virus. Por el contrario, las células B (5) son de gran importancia para la generación de anticuerpos neutralizantes que ayuden a controlar la infección. Los objetivos de las células B son principalmente las proteínas (6) HA y NA y, en menor medida, NP y proteínas de matriz. La respuesta del anticuerpo contra el virus de la influenza en humanos, sin exposición previa, es robusto y duradero (7); Sin embargo, la deriva antigénica (8), que afecta principalmente a la proteína HA, podría provocar fallos en el reconocimiento de la proteína por los anticuerpos (Manzanares-Meza y Abbs y col, 2020 - 2020). **(Figura 25)**

El cambio antigénico se refiere al intercambio de segmentos de ARN entre virus de influenza genéticamente diferentes que permite la generación de nuevos antígenos, nueva cepa o subtipo. Las tres epidemias humanas fueron debidas al cambio antigénico entre virus influenza A humano e influenza A de otras especies (Manzanares-Meza y Abbs y col, 2020 - 2020).

Las proteínas HA y NA son las más antigénicamente variables (9), están en la superficie del virus, son el principal objetivo de los anticuerpos neutralizantes. **(Figura 25)**

Dado que la mucosa del tracto de las vías respiratorias (1) es el sitio de entrada para el virus, los anticuerpos secretados son de gran importancia en la

prevención de infecciones, en particular las respuestas de las mucosas, incluida la inmunoglobulina IgA (2), que son capaces de inhibir la transmisión del virus. Las células T y las ILC2 se activan (3) y secretan una segunda ola de citocinas (4) que promueven la eliminación del virus, homeostasis y reparación del tejido pulmonar (Manzanares-Meza y Abbs y col, 2020 - 2020).

Mecanismos de evasión (5): a veces, los virus son capaces de evadir el sistema inmunológico, como en el caso de los virus de la influenza, que tienen varias proteínas para este fin. La proteína NS1 es capaz de unirse al ARN, evitando así la detección y activación de sensores de ARN en el citoplasma, como RIG-1.

Además, NS1 se une a TRIM21 (proteína 21 que contiene un motivo tripartito) y RNF135 (proteína RING finger 135) factores, que son necesarios para la activación de RIG-1 después del reconocimiento del ARN viral, bloqueando así la cascada de señalización (6) que produce la expresión de interferón y genes antivirales inducidos por interferón (Manzanares-Meza y Abbs y col, 2020 - 2020).

(Figura 25)

Aunque la infección por influenza se conoce como una enfermedad autolimitante, también se pueden observar manifestaciones graves como complicaciones. La neumonía generalmente ocurre con fiebre, tos, infiltrado bilateral intersticial, hipoxemia y leucopenia. Fallecidos de la influenza son una consecuencia de la neumonía que se desarrolla durante la infección, ya sea primaria (causada por virus) o secundaria (causados por bacterias), o por exacerbaciones de condiciones cardiopulmonares. Sin embargo, se han descrito complicaciones

extrapulmonares durante la infección por influenza. La más frecuente es la neumonía secundaria, y sus agentes causales son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y otros gramnegativos. Otras complicaciones incluyen cardiopatías, Síndrome de Reye observado en niños tratados con aspirina durante la infección, casos aislados de encefalitis, y síndromes coronarios agudos. La influenza también se ha observado que induce la actividad procoagulante en la célula, en cultivos mediante la expresión del factor tisular (Manzanares-Meza y Abbs y col, 2020 - 2020).

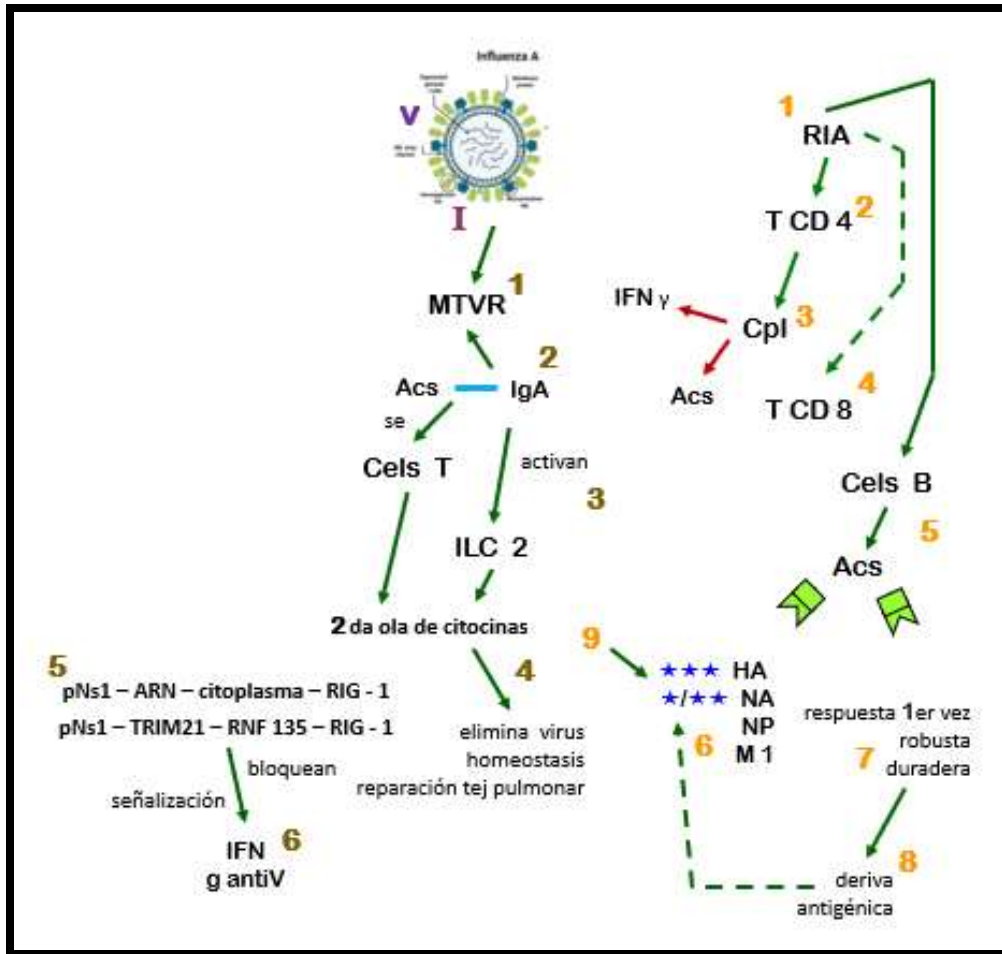


Figura 25. Cascada de señalización de la respuesta inmune adaptativa, en la infección del virus de la Influenza.

Fuente: (Manzanares y Conteras, 2020; Abbs y col., 2020). Imágenes modificadas por el Autor
 Abreviaturas: **VI** – virus de la influenza, **MTVR** – mucosa del tracto de las vías respiratorias, **Acs** – anticuerpos, **ILC 2** – células linfoides innatas tipo 2, **2 da** – segunda, (**pNs1, TRIM21, RNF 135**) – proteínas, **RIG 1** – proteína censora, **IFN** – interferón, **g antiV** – genes antivirales, **RIA** – respuesta inmune adaptativa, **Cpl** – citocinas proinflamatorias, **M1** – proteína de matriz, **NP** – núcleo proteína, **HA** – proteína de superficie “hemaglutinina”, **NA** – proteína de superficie “neuraminidasa”, ******* – capacidad antigénica alta, ***/**** – capacidad antigénica leve a moderada.

La respuesta inmune humoral (0) es esencial para el virus en la eliminación y prevención de reinfecciones. El SARS CoV-2 promueve una potente respuesta de las células B (1), evidenciada por la detección de IgM, IgG e IgA específicas, anticuerpos y anticuerpos IgG neutralizantes (2) (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020). (Figura 26)

La seroconversión (3) ocurre en la mayoría de los pacientes con COVID-19 entre 7 y 14 días después del inicio de los síntomas, y los títulos de anticuerpos persisten durante semanas después de la eliminación del virus. El dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S del SARS CoV-2 es altamente inmunogénica (4) y los anticuerpos que se unen a este dominio podrían ser potentes neutralizadores, bloqueando la interacción del virus con el receptor ACE-238. (Figura 26)

Al igual que en la Influenza existen mecanismos de evasión del SARS CoV-2 (5) que son capaces de interferir con los TLR y vías de señalización de IFNR. La proteína NSP13 puede interactuar con el intermedio de señalización TBK1 (TANK-bindingquinasa 1), y NSP15 se une a RNF42/Nrdp1, un TBK1, y activador IRF3, bloqueando así su función. (Figura 26)

Las proteínas del SARS CoV-2 NSP9 y NSP10 inducen (6) IL-6 e IL-8, lo que podría contribuir a la tormenta de citocinas observada en pacientes con COVID-19. (Figura 26)

Se han encontrado niveles elevados de IL-6 en pacientes con COVID-19, que muestra una correlación con la gravedad de la enfermedad. Además, los niveles séricos de IL-6, IL-10, y TNF parecen correlacionarse con la linfopenia (7) observado en pacientes con COVID-19 grave (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020). (Figura 26)

Pacientes con SARS CoV-2 con neumonía que desarrollan insuficiencia respiratoria grave (SRF) muestran respuestas hiperinflamatorias, con características de desregulación inmunitaria caracterizadas por IL-6 y no por IL-1 β . Se observan dos elementos clave en esta desregulación: sobreproducción de citocinas proinflamatorias por monocitos y linfopenia de células CD4 +, con linfopenia posterior de células B y depleción de células NK. Datos clínicos obtenidos de pacientes con COVID-19 muestran que una tormenta de citocinas y la infiltración de células inmunes activadas en el pulmón caracterizan la respuesta inmune temprana en la COVID-19, asociada con daño severo al pulmón (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020). (Figura 26)

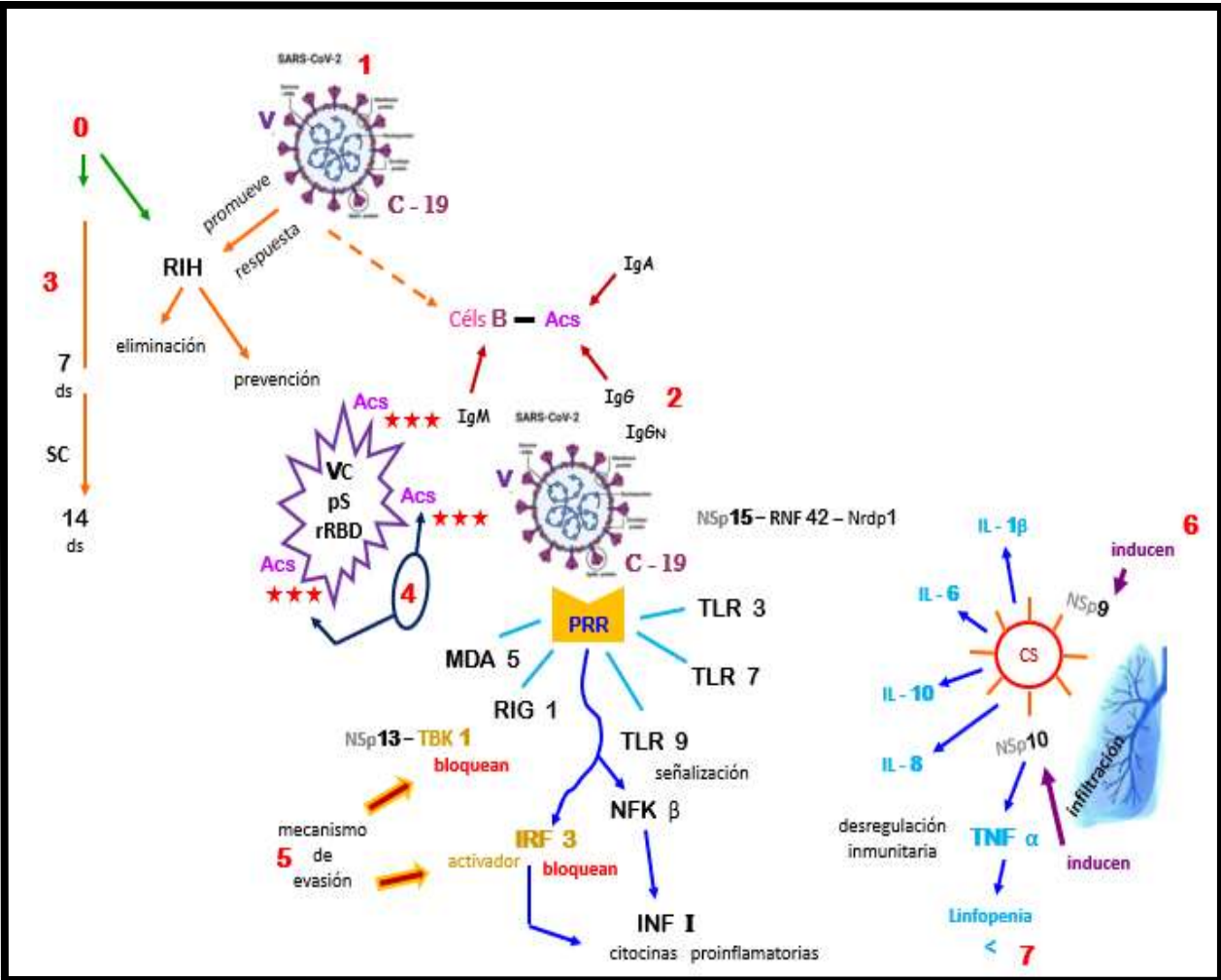


Figura 26. Cascada de señalización de la respuesta inmune humoral, en la infección del virus del SARS CoV 2.

Fuente: (Manzanares y Conteras, 2020). Imágenes modificadas por el Autor

Abreviaturas: **VC** - coronavirus, **RIH** – respuesta inmune humoral, **SC** – seroconversión, **Acs** – anticuerpos, **IgGN** – Acs IgG neutralizantes, **pS** – proteína S, **rRBD** – receptor para subunidad 1 en la COVID, ★★ ★ – capacidad inmunogénica fuerte, (**NSp13** y **15**, **TBK 1**, **RNF 42**, **Nrdp1**) – proteínas, **PRR** – receptores de reconocimiento de patógenos, (**TLR 3,7** y **9**, **RIG 1**) – tipo de receptores, **MDA 5** – gen 1 melanoma 5, **NSp** – proteínas del SARS CoV 2 (9 y 10), **IL** – interleucinas (6,8, 10 y 1β), **TNFα** – factor de necrosis tumoral alfa, **CS** – tormenta de citocinas, < - agrava.

En el caso de COVID-19, varias complicaciones han observado: Coagulopatías.

Un estudio examinó los pulmones de pacientes que murieron debido a la COVID-19. **(Figura 27)** Se compararon siete pulmones de la COVID-19 con pulmones de pacientes que murieron por síndrome de dificultad respiratoria (SDRA) secundario a Infección por influenza A H1N1. Los pulmones de ambos grupos de los pacientes presentaban daño alveolar e infiltración de linfocitos. Sin embargo, tres características específicas fueron observado en pacientes con la COVID-19: 1) grave daño endotelial asociado con la presencia intracelular del virus SARS CoV-2; 2) trombosis vascular con microangiopatía y oclusión de los capilares alveolares, y 3) el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos por invaginación y angiogénesis. Además, el virus SARS CoV-2 se encuentra dentro de las células endoteliales, lo que sugiere que el virus, así como la inflamación perivascular, pueden contribuir al daño endotelial (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020).

Se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos, y niveles elevados de factor de von Willebrand (vWF) y Factor VIII de coagulación en suero de pacientes con la COVID-19. Finalmente, los microtrombos también se han descrito en los pulmones, extremidades inferiores, manos, cerebro, corazón, hígado y riñón en pacientes con enfermedad grave. **(Figura 27)**

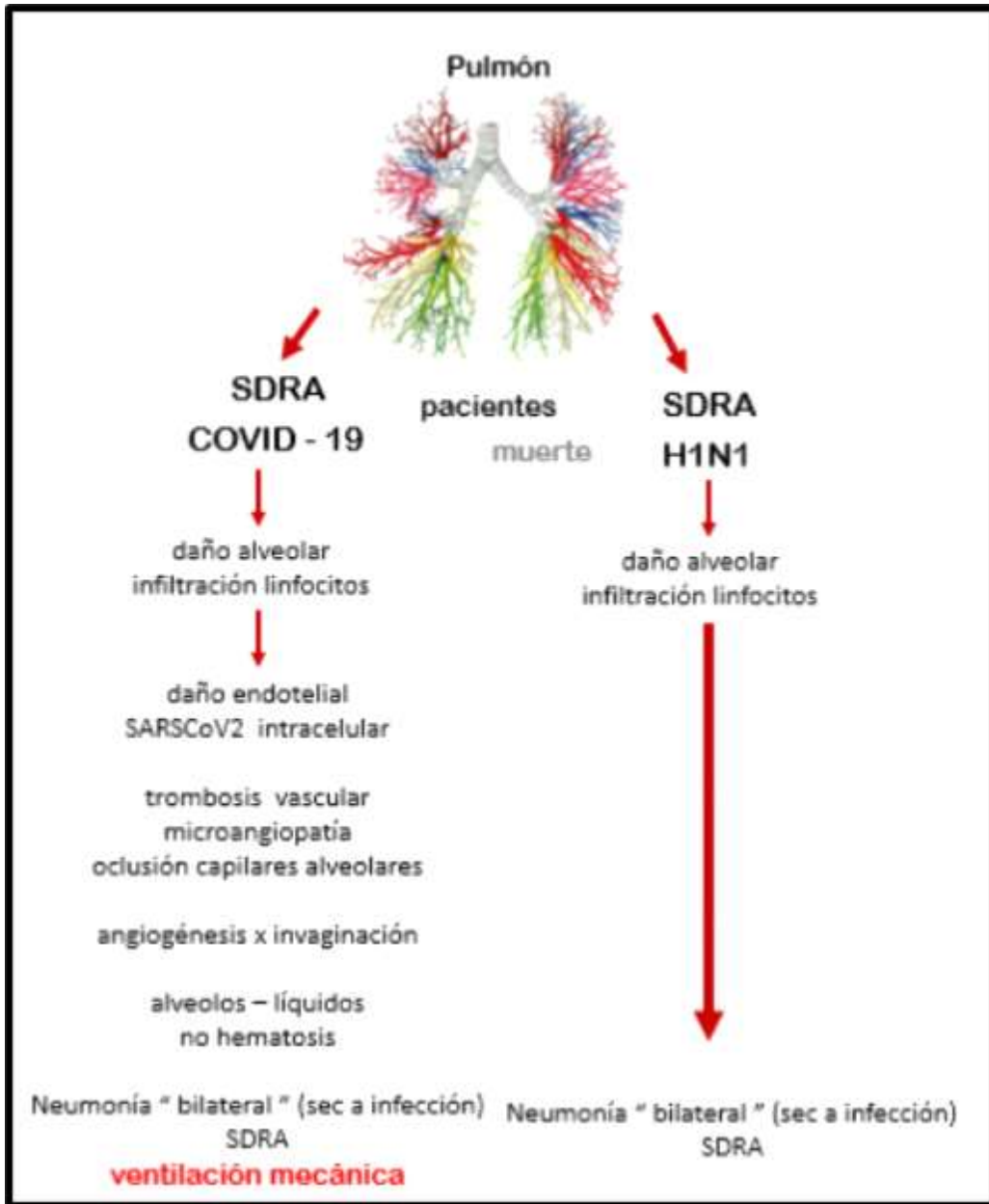


Figura 27. Diferencias en el daño pulmonar - complicación en la infección del virus de la Gripe Vs SARS CoV 2.

Fuente: (Manzanares y Conteras, 2020). Imagen modificada por el Autor

El receptor del virus del SARS CoV-2, ACE-2, se expresa en células endoteliales, y su función principal es la conversión de angiotensina II (Ang II) en Ang-(1-7). La Ang II promueve la formación de especies reactivas de oxígeno, mientras que la Ang-(1-7) contrarresta los efectos de la Ang II, reduciendo la presión arterial al actuar directamente sobre el endotelio células, promoviendo la síntesis y liberación de óxido nítrico. ACE-2 y Ang-(1-7) inhiben la formación de lesiones arterioscleróticas protegiendo la función del endotelio e inhibiendo la respuesta inflamatoria (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020). **(Figura 28)**

Sin embargo, cuando hay daño endotelial, se promueve la secreción excesiva de vWF, cuyo aumento en el plasma es predictivo de complicaciones protrombóticas y falla orgánica, y se asocia con una reducción de la supervivencia en el contexto de un síndrome con respuesta inflamatoria grave (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020). **(Figura 28)**

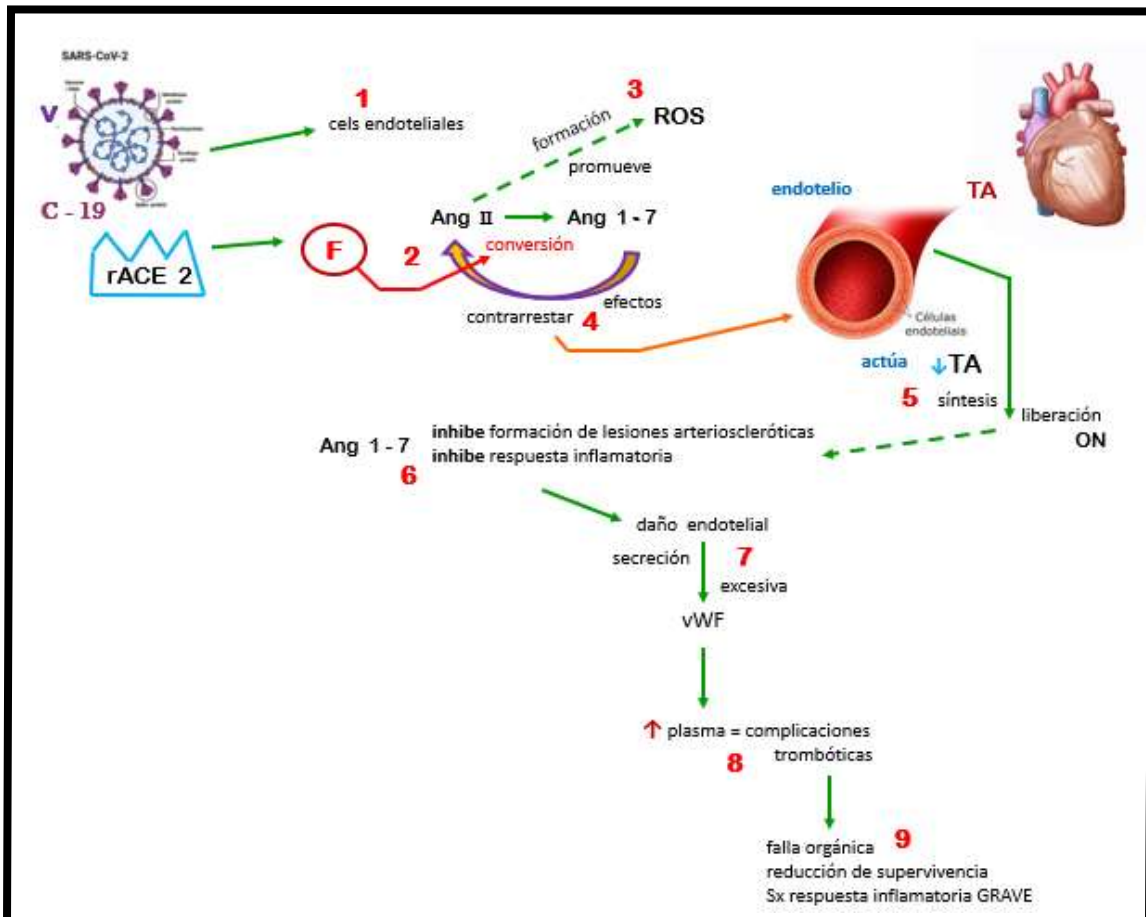


Figura 28. Ruta Fisiopatológica de las complicaciones “trombóticas” en la infección del virus del SARS CoV 2.

Fuente: (Manzanares y Conteras, 2020). Imagenes modificadas por el Autor

Abreviaturas: **VC** – coronavirus, **rACE2** – receptor de enzima convertidora de angiotensina 2, **F** – función, **ROS** – especies reactivas de oxígeno, **Ang II** – angiotensina dos, **Ang 1 – 7** – angiotensina de la 1 a la 7, **TA** – tensión arterial, **↓** - disminuye, **ON** – oxido nítrico, **vWF** – factor de von Willebrand, **↑** - aumenta.

Otra de las complicaciones es el daño respiratorio observado en pacientes con la COVID-19, la neumonía y, en casos graves, SDRA. **(Figura 27)**

La neumonía ocurre bilateralmente: los alvéolos están llenos de líquido, lo que limita su capacidad para intercambiar oxígeno y causa dificultad respiratoria, tos y otros síntomas. **(Figura 27)**

Si la neumonía progresa, más alvéolos se llenan de líquido de los vasos sanguíneos pequeños, lo que conduce a SDRA. Los pacientes con éste tienen grandes dificultades respiratorias y requieren ventilación mecánica (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020). **(Figura 27)**

Los pacientes con COVID-19 muestran daño endotelial severo con trombosis y microangiopatías en los pulmones, que no se observan en pacientes con Influenza, los trombos y micro trombos han sido documentados en otras partes del cuerpo, las evidencias sugieren que la COVID-19 parece ser una enfermedad más vascular que respiratoria (Manzanares-Meza y Medina-Contreras, 2020). **(Figura 27)**

3.11. Usos tradicionales de los componentes de la fórmula magistral: sábila, canela, limón, tomillo, jengibre y el cloruro de magnesio.

Thymus vulgaris “Tomillo”. Cuenta con las siguientes propiedades: Febrífugo. Inmunoestimulante. Antiinfeccioso ORL pulmonar, intestinal, faríngeo, urinario, genital y cutáneo., Antibacteriano., Antiviral., Antiherpético. Estimulante corticosuprarrenal., Vagolítico (Duraffourd y Lapraz, 2017). Antiespasmódico, espasmolítico sobre vías respiratorias. Antitusivo. Acción por: timol, carvacrol y flavonas metoxiladas. Epectorante, su aceite esencial (AE) produce la fluidificación de secreciones bronquiales y favorece su eliminación. Antiinflamatorio, inhibición biosíntesis de prostaglandinas, acción por: ácido rosmarínico y carvacrol. Antioxidante, acción por: timolol, carvacrol, flavonoides y polifenoles. Antibacteriano, acción por: timolol, carvacrol, fenólicos. Gram +, acción sobre membrana bacteriana. Gram negativos. Antimicótico, respiratorio–cavidad bucofaríngea. Indicaciones procesos catarrales de vías respiratorias, bronquitis, tos irritativa (Vanaclocha y Cañigueral, 2019).

Cinnamomum zeylanicum “Canela”. Inmunoestimulante. Antimicótico intestinal, genital, urinario y faríngeo. Antiinfeccioso ORL pulmonar, intestinal. Antiinflamatorio.

Estimulante corticosuprarrenal (Duraffourd y Lapraz, 2017). Antiséptico, Mucolítico, Antibacteriano y Fungistático. Indicaciones: bronquitis, disnea, conjuntivitis, otitis (Vanaclocha y Cañigueral, 2019).

Zingiber officinalis “Jengibre”. Febrífugo. Antiinflamatorio. Estimulante corticosuprarrenal (Duraffourd y Lapraz, 2017). Antiinflamatorio potente inhibidor de metabolismo AA, acción por: gingeroles tanto COX-2 y LO, reduciendo biosíntesis de prostaglandinas y LTs. Inhibe la inducción de citocinas proinflamatorias en diferentes tipos celulares. Inhibe el factor de transcripción NF-KB “regulador de la expresión de genes proinflamatorios”, que codifican citocinas o en la enzima COX-2 en otros, NF-KB se encuentra anormalmente activado en tejidos inflamados. Son agonistas del receptor vanilloide “agente analgésico” acción por: gingeroles. Indicaciones: procesos inflamatorios crónicos. Actividad inmunomoduladora, antiinflamatoria y antioxidante (Vanaclocha y Cañigueral, 2019).

Citrus limonum “Limón”. Febrífugo. Antiinflamatorio. Antialérgico. Leucopoyético. Anticoagulante. Antiinfeccioso ORL y pulmonar (Duraffourd y Lapraz, 2017). Antioxidante, acción por vitaminas, AE, fibra dietética, flavonoides y vitamina C. Antiinflamatorio y analgésico por acción de hesperidina, limonina, acción por eriocitrina, aglicon y eriodictiol, inhibiendo la (lipoxigenasas) LO-5 y 12. Antioxidante, acción por vitamina C, citroflavonoides que son secuestradores de radicales libres. Antifúngico, por acción citral. Indicaciones: resfriado, Gripe

“tratamiento sintomático”, zumo de limón por vitamina C (Vanaclocha y Cañigueral, 2019).

Aloe vera “Sábila”. Antimicótico. Bactericida. Cicatrizante. Viricida (Duraffourd y Lapraz, 2017).

Cloruro de Magnesio Tercer catión intracelular después del potasio y el sodio, el magnesio forma parte de numerosos compuestos orgánicos y minerales y participa en el funcionamiento de diversos sistemas enzimáticos. El magnesio interviene en la respiración celular, activando las reacciones de transfosforilación, la síntesis de ácidos nucleicos y la polimerización de nucleótidos. Regula múltiples funciones metabólicas, así como la utilización de energía. Está indicado cada vez que se busca una acción de regulación o de sostén de las funciones digestivas, incluyendo la insuficiencia hepática funcional, la auto-intoxicación por deficiencia de funciones emuntoriales (hígado, intestino), y reforzando la inmunidad. Por ello es pertinente su uso en el tratamiento y prevención de ciertos estados infecciosos como la gripe, las amigdalitis y las bronquitis (Duraffourd y Lapraz, 2017).

3.12. Evidencias encontradas de los efectos biológicos de los componentes de la fórmula magistral y el compuesto de magnesio

A continuación, se documentará cada componente de la fórmula magistral sugerida tanto extractos como compuesto químico. En forma de monografías:

Aloe vera,

Cinnamomum zeylanicum,

Citrus limonum,

Thymus vulgaris,

Zingiber officinale y

Cloruro de magnesio. (Figura 29)

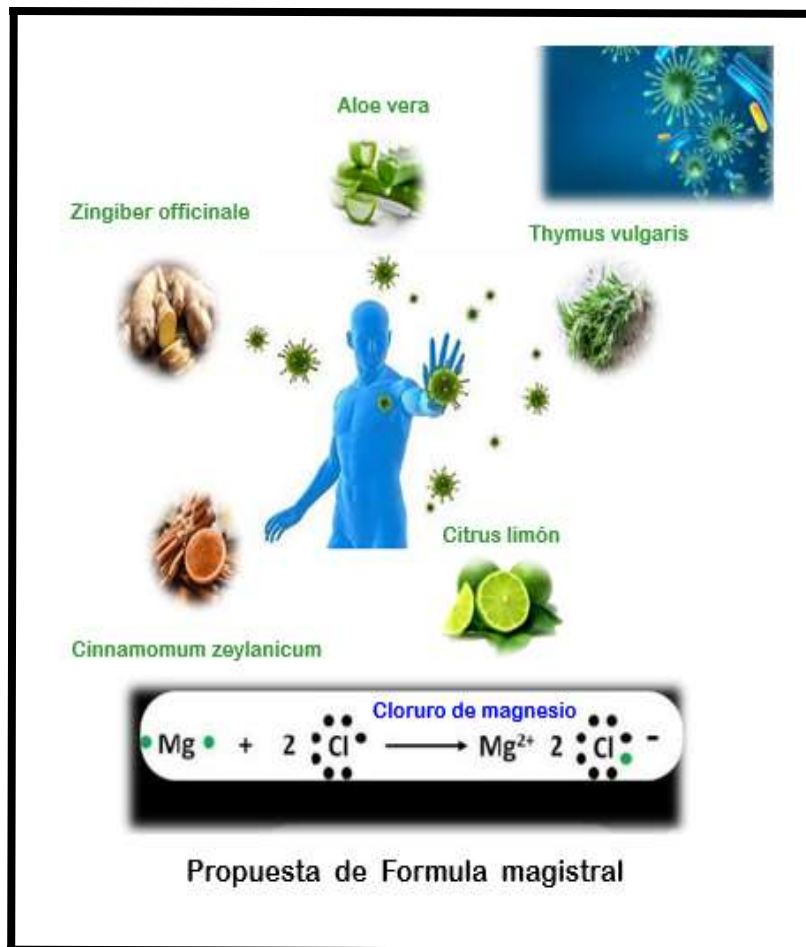


Figura 29. Fórmula magistral según Médico Antúnez.

Imágenes modificadas por el Autor

3.13. Formulación y forma farmacéutica.

La fórmula magistral que proponemos está conformada por 5 extractos herbarios, de estos, 3 AE (*Cinnamomum zeylanicum*, *Citrus limonum* y *Thymus vulgaris*). De estos AE, 2 del laboratorio MIXIM “Canela y Tomillo” y AE de Limón de la marca-doTERRA. Dos extractos. Extracto fluido (EF) de *Zingiber officinale* y extracto de *Aloe vera*, ambos del laboratorio MIXIM.

Con respecto al Magnesio, se encontró presentación en polvo de Cloruro de magnesio. Cápsulas de 500 mg de Laboratorio VitHerbal MX.

Se propuso que la fórmula magistral sea en un frasco ámbar de 125 mL con gotero; se agregaría 1 gr de cada uno de los AE (tomillo, canela y limón). Más 60 mL de EF de *Zingiber officinale* y 60 ml de EF de *Aloe vera*.

Los AE en gotas por vía oral tienen una flexibilidad de prescripción amplia permitiendo una modulación más amplia en función de las condiciones del enfermo. Para una dilución al 1/125 de aceite esencial, 40 gotas $10 = 1\text{mL} = 10$ mg (orden aproximado de tamaño), pudiendo aplicarse las siguientes dosis:

Adulto: 30 a 100 gotas por toma (es decir 7.5 a 25 mg), 2 a 3 veces/ día. Máxima dosis diaria permitida por vía oral: 100mg/día y en casos agudos. 300mg/día.

Niño: 2.5 a 7.5 mg por toma, es decir 10 a 30 gotas, 2 a 3 veces /día. No rebasar los 30 mg/día por vía oral o 150 gotas/día por vía rectal.

Lactante: contar, por toma, 1 gota/kg de peso, por vía oral (2 a 3 veces/día) o 2 gotas/kilo de peso por vía rectal (Duraffourd y Lapraz, 2017).

Pudiendo calcular la posología más exacta: En infantes de 2 años o más se puede utilizar la regla de Augsber o la de Salisbury. En niños menores de 2 años se utiliza la regla de Fried.

Se propone como prescripción: El No. de gotas disuelta en medio vaso de agua tibia, vía oral después de los alimentos principales “desayuno, comida y cena”. Junto con la primera toma por la mañana con una capsula de 500 mg de cloruro de Mg vía oral. Esta FM podría ser útil en la prevención y tratamiento en pacientes con IRAs virales “resfriado común, gripe y SARS CoV-2”.

3.14. Monografías de los componentes de la fórmula magistral

3.14.1. *Aloe vera*

3.14.1.1. Nombre científico. *Aloe vera*

3.14.1.2. Nombres comunes. Molino de aloe barbadensis, acíbar, babosa, pita, aloe vulgaris, maguey morado, sábila, zabila, aloe (ingl.).



3.14.1.3. Parte utilizada en terapéutica. Aloe o acíbar: está constituido por el zumo concentrado y desecado, obtenido por incisión de la zona pericíclica de las hojas de varias especies de aloe, principalmente: aloe o acíbar Barbados, aloe barbadensis. Según la Farmacopea Europea, consiste en el jugo desecado y concentrado de la hoja de *A. vera* (L) Burm.f. *A. barbadensis* Miller, con un contenido mínimo de un 28 % de derivados hidroxiantracénicos, expresados como barbaloína, respecto a la droga desecada. Aloe o acíbar del Cabo, aloe capensis. Según la Farmacopea Europea, consiste en el jugo desecado y concentrado de la hoja de varias especies de Aloe, principalmente *A. ferox* Miller y sus híbridos, con un contenido mínimo de un 18% de derivados hidroxiantracénicos, expresados como barbaloína, respecto a la droga desecada (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.1.4. Componentes químicos

Aloe vera de las Barbados: En el *Aloe vera* se han identificado derivados hidroxiantracénicos, en particular 10-C-heterósidos de antronas, entre ellos aloínas A y B (barbaloína, 25-40 %) y sus ésteres 6'-O-p-cumáricos, 7-

hidroxialoínas A y B sus ésteres 6'-O-cumáricos, y 8-O-metil-7 hidroxialoínas A y B, y sus ésteres 6'-O-cinámicos.

Aloe del Cabo: derivados hidroxiantracénicos, tales como los 10-C-heterósidos aloinósidos A y B.

En ambos se encuentran pequeñas proporciones de los aglicones aloe-emodina y crisofanol, así como de 2-alkil-cromonas denominadas aloeresinas.

Principales compuestos activos: aloe-emodina, aloína, aloesina, amodina y acemanano. Los más estudiados: aloe-emodina y la aloína. En particular el aloe – emodina por ser agente: antimicrobiano, antidiabético, citotóxico, cardioprotector y protector óseo *in vitro*. Antiinflamatorio y protector de la piel en estudios *in vivo*. La aloína es eficaz en procesos inflamatorios y óseos, enfermedades cardiovasculares y cáncer en estudios *in vivo e in vitro* (Sánchez y col., 2020). Los polifenoles, derivados del aloe vera, pueden exhibir una serie de propiedades en varios sistemas del organismo realizando una regulación a varios niveles (Hes y col., 2019).

En el gel de aloe:

Contiene mayoritariamente agua y abundantes polisacáridos, como glucomananos, glucogalactomananos, galactoglucoarabinomananos y mananos acetilados. Entre ellos sobresalen como componentes activos importantes el acemanano, mezcla de polisacáridos complejos de tipo B (1-4) manano O-

acetilados, y el aloérido, polisacárido de alto peso molecular constituido por glucosa, galactosa, manosa y arabinosa (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.1.5. Efectos farmacológicos y biomédicos

Entre los efectos farmacológicos se encuentran: antiinflamatoria por el componente aloína con capacidad de inhibir: citocinas proinflamatorias, producción de ROS, producción de NO, expresión de iNOS y la fosforilación de MAPK (Sánchez y col., 2020).

Es antioxidante por los compuestos antraquinonas y peroxil que son captadores de radicales y capacidad reductora, donde su función es ralentizar o prevenir el daño oxidativo de biomoléculas causado por ROS a través de captación de radicales libres, quelación de metales y regulación enzimática (Sánchez y col., 2020).

Antiviral potente en contra de los virus: herpes simple tipo 1 actuando en las células vero inhibiendo su crecimiento. El virus Influenza H1N1 los polisacáridos de *Aloe vera* disminuye el subtipo H1N1, disminuye el periodo de replicación y disminuye la absorción viral al interactuar con las partículas del virus de la influenza. Los estudios *in vivo* con ratones SPF BALB/c infectados con PR8 (H1N1) mejoraron los síntomas clínicos y los pulmones (Sánchez y Duraffourd, 2020-2017).

Los componentes: aloína y aloe – emodina, han mostrado una actividad en contra del parásito *Plasmodium falciparum* – malaria forma más grave (Sánchez y col., 2020).

Propiedad de ser antimicrobiano y prebiótica; un crecimiento reducido y formación de biopelícula contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina se ha documentado, los componentes de aloe. Emodina actúan inhibiendo el desarrollo de biopelículas. También se ha visto la inhibición de crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*. El gel interno, inhibe bacterias Gram negativas: *Helicobacter pylori* y *Escherichia coli*. Así como el hongo *Candida albicans* y *Mycobacterium tuberculosis*. El mucílago el cual es rico en acemanano, mejora la salud gastrointestinal, al aumentar la grasa de cadena corta, ácidos y modificar la composición bacteriana. Acemanano y fructanos de *Aloe vera* aumentan el crecimiento bacteriano en especial *Bifidobacterium spp* (Sánchez y col., 2020).

El *Aloe vera*, también tiene las propiedades de inmunoestimulante beneficiando la respuesta inmune celular y específicamente aumentar la fagocitosis, previene y restaura la linfopenia, eritropenia, así como secreción de IgA, normaliza los glóbulos blancos, rojos y recuento de plaquetas a través de mecanismos antioxidantes. Protege al tejido pulmonar, mejorando síntomas de daño pulmonar (Sánchez y col., 2020)

Efecto laxante (acíbar) estimulante más o menos intenso según dosis. Tras su administración oral, los derivados hidroxiantracénicos son transformados por la

flora intestinal en aloe – emodín antrona, actuando específicamente en el colon sobre las terminaciones nerviosas de la mucosa intestinal. Modificando la motilidad del intestino grueso, estimulando el peristaltismo, acelerando el tránsito colónico. Estimula la secreción mucosa y de líquidos hacia la luz intestinal al mismo tiempo que inhibe la reabsorción de agua y de electrolitos en el intestino grueso (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

Gracias a sus polisacáridos como acemanano, es útil en la avulsión dental, ya que aumenta la viabilidad celular de las células madre de la pulpa dental, al inducir expresiones de genes específicos osteogénicos, síntesis de ADN, factor de crecimiento y vía JAK-STAT (Sánchez y col., 2020).

Actividad protectora de piel, gracias sus compuestos: aloesina, aloína y emodina su función protectora es llevada a cabo por sus propiedades antiinflamatoria y antioxidante. La aloína ejerce la protección de piel al reducir la producción de IL-8, el daño del ADN, la peroxidación de lípidos y ROS, generando y aumentando el contenido de GSH y la actividad de SOD. La aloesina promueve la cicatrización, aumentando la migración celular a través de la fosforilación de Cdc42 y Rak1, citocinas y factores de crecimiento. En Psoriasis, inhibe los niveles de TNF y la expresión de las proteínas IL-8 e IL-12 en los queratinocitos humanos. Gel de aloe vera impide el desarrollo de úlceras por presión en las áreas de la cadera, el sacro y el talón, quemaduras, cicatrización de heridas de cesárea, acelero cicatrización sitios donantes de injertos de piel, o simplemente para mantener una piel sana (mejorando la elasticidad de la piel-esteroles de

aloe: cicloartenol y lofenol). Facilitando una rápida epitelización y granulación de tejidos (Sánchez y col., 2020).

Los esteroides del *Aloe vera*, están implicados en la protección de rayos ultravioleta. También se ha visto una protección contra la radiación de rayos X a través de mecanismos antioxidantes (aumento de la actividad de enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa). Reducción de la producción de ROS y lípidos de peroxidación (Sánchez y col., 2020).

Propiedad de ser cicatrizante, aloe tópico favorece la cicatrización de heridas, al reducir las células inflamatorias, infiltración, aumentando la proporción de linfocitos CD4+ y CD8+, mejorando el grosor epidérmico y la deposición de colágeno (Sánchez y col., 2020). En estudios *in vivo e in vitro* que, se ha visto que, modulando la función inmunológica, a través de la activación de macrófagos y la producción de citocinas, se acelera la cicatrización de heridas (Benzie y Galor, 2011).

Efecto angiogénico se ha visto por los compuestos: aloe-emodina y aloesina (Sánchez y col., 2020).

Protección ósea, la aloína ser benéfica en la osteoporosis y osteopenia al suprimir el activador del receptor del ligando NF- KB (Sánchez y col., 2020).

Efecto hipoglicemiante. El estrés oxidativo es la causa principal de inicio y la progresión de complicaciones de la diabetes como la nefropatía y neuropatías. Los polisacáridos A y B le dan este efecto, responsables de la disminución de los

niveles de glucosa en sangre y HbA1C. Su efecto está relacionado con su capacidad para inhibir la apoptosis y la señalización de estrés del retículo endoplásmico. De esta forma *Aloe vera* demuestra reducir los niveles de glucosa en sangre, aumentar los niveles de insulina y mejorar islotes pancreáticos tanto en: número, volumen, área y diámetro (Sánchez y col., 2020).

Efecto cardioprotector, en modelos *in vivo* lesiones por isquemia – perfusión se ha podido valorar esta protección, los componentes barbaloina o también conocida como aloína reduce el estrés oxidativo miocárdico y la respuesta inflamatoria y aumenta la señalización de AMPK (Sánchez y col., 2020).

Efecto antihiperlipidémico; aloe – emodina beneficia la hiperlipidemia al reducir el CHOLt, LDL, así como TGC (Sánchez y col., 2020).

Efecto anticancerígeno, en estudios *in vitro* e *in vivo* se ha visto un efecto de este tipo en diversos tipos de cánceres los principales: cáncer de mama y ginecológicos como cáncer de cuello uterino y ovárico, enfermedades malignas del tracto gastrointestinal (cavidad oral, esófago y colon), órganos digestivos: páncreas, osteosarcomas y melanomas. Compuestos aislados de aloe-emodina es un agente anticanceroso eficaz contra MCF-7 y HeLa-Ca mamario y cervical respectivamente induciendo la apoptosis del retículo endoplásmico y mitocondrial e inhibir el estrés oxidativo de la metástasis. La aloesina reduce el crecimiento tumoral *in vivo* de Ca de ovario cánceres mediante la inhibición de la vía de señalización MAPK. En afecciones malignas del tracto gastrointestinal y órganos digestivos accesorios la emodina, disminuyó la proliferación celular y los niveles

de proteína Bcl-2 y aumento de expresión de la proteína caspasa-3 y niveles de proteína Bax en células KB del carcinoma de mucosa oral. Se ha demostrado que el aloe-emodina suprime eficazmente las células cancerosas TE1 de esófago dependiente de la concentración mediante la inhibición fosforilación de AKT y ERK y reducción del número de células en fase S. Carcinoma de páncreas una regulación positiva de la expresión de ARNm de ULK1 y ARNm de BECN1 y BCL-2 expresión a la baja. Propiedad anticancerígena se realizó en varios estudios *in vitro* e *in vivo* en el *Aloe vera* en cáncer de colon por los componentes: aloe-emodina, mediante la activación de la vía apoptótica, aumentando la producción de ROS y los niveles de calcio citosólico y regulando al alza proteínas ER relacionadas con el estrés. El aloe-emodina resulta ser un agente fotosensible contra el osteosarcoma humano, también protege en el melanoma-contra células metastásicas de melanoma humano al disminuir la proliferación celular y aumentar la diferenciación celular. Por último, los polisacáridos de aloe reducen las enfermedades asociadas al tabaco, como cáncer, debido a su capacidad para aumentar la excreción urinaria de benzopireno y cotinina (Sánchez y col., 2020).

Entre los efectos biomédicos se encuentra. Trastornos estomatológicos: tanto el gel y enjuague bucal de *Aloe vera* es eficaz en la prevención y el tratamiento de la gingivitis, la periodontitis y agente desinfectante de caries. Así como en las complicaciones posoperatorias de la cirugía del tercer molar impactado, el gel de aloe reduce la hinchazón, el dolor, promueve la cicatrización de heridas posoperatorias. En mucositis-estomatitis en complicaciones de tratamientos de quimioterapia y radioterapia por cánceres de cabeza y cuello. En fibrosis

submucosa oral es una condición precancerosa. Reduciendo la sensación de ardor y aumenta la flexibilidad de mejillas, apertura de la boca y protuberancia de la lengua (Sánchez y col., 2020).

Trastornos gastrointestinales: en enfermedad por reflujo gastroesofágico, jarabe de *Aloe vera*, redujo la frecuencia de síntomas del RGE. En gastritis el gel de aloe protege la mucosa. En proctitis aguda y urgencia fecal por radiación, la administración tópica de pomada de *Aloe vera* alivia síntomas. En el dolor crónico de la fisura anal la crema de *Aloe vera* reduce el dolor. El extracto de *Aloe vera* reduce la gravedad de síntomas gastrointestinales como en SII. En el Dismicrobismo intestinal (Sánchez y col., 2020). También tiene efecto antibacteriano (Sánchez y Duraffourd, 2020-2017). Un efecto antimicótico y diurético (Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. UNAM).

Dentro de la información tradicional o popular tiene efectos sobre problemas digestivos (estreñimiento, cólicos) enfermedades de la piel, lesiones cutáneas (quemaduras, cortes, picaduras de insectos y eczemas), infestación de gusanos, infecciones, hipertensión, tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (Sánchez y col., 2020).

En Puebla su uso en problemas de piel, como hinchazón o habones que se producen por calor, en erisipela, moretones y quemaduras producidas por sol. Se aplica hoja como cataplasma. Además, se utiliza en tratamiento de jiones, barros, caspa y para el cuidado de cabello. En Guerrero, se emplea para dolores abdominales del postparto y para quitar el pecho a los niños se aplica en los

pezones. En Quintana Roo, se ocupa en enfermedades respiratorias: tosferina, tos, resfrío, anginas, bronquitis, catarro crónico, cuando se presenta una respiración dificultosa y en el pecho del enfermo se escucha un silbido. En dolores generales como: dolor de muelas, cabeza, muscular y riñón (Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. UNAM).

3.14.1.6. Indicaciones

Estados patológicos donde sea necesaria una evacuación fácil (acción laxante), heces blandas como, por ejemplo: fisuras anales, hemorroides, eventos post quirúrgicos ano-rectal (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

Infecciones respiratorias de origen viral y bacteriano. Su utilización en Malaria se busca un efecto inmunomodulador. Trastornos estomatológicos. En mejorar el Dismicrobismo intestinal. En procesos inflamatorios y cicatrizantes. En Síndrome metabólico (regular el metabolismo de lípidos y glúcidos). Quimiopreventivo y Antitumoral. Cardioprotector-Protector óseo y dérmico (Sánchez y col., 2020).

3.14.1.7. Efectos colaterales, adversos e idiosincráticos

Los relacionados con sus componentes farmacológicos están: la sábila es un potente purgante el cual puede provocar: espasmos, dolores abdominales, irritación gastrointestinal pudiendo llegar a una congestión pélvica. A grandes dosis ocasionar una nefritis, diarrea sanguinolenta y gastritis hemorrágica (Barnes y col., 2007).

Esta fuente (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019). Nos indica que podría ocasionar atonía del colon, empeoramiento del estreñimiento. Albuminuria o hematuria.

En ocasiones aparecer pseudomelanosis coli, es una pigmentación rojiza de la mucosa del colon, la cual puede desaparecer al retirar la ingesta de aloe (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

Un uso prolongado del aloe puede ocasionar diarrea acuosa a su vez desencadenar pérdida excesiva de electrolitos en especial potasio, acompañado de debilidad muscular (astenia) y pérdida de peso (Barnes y col., 2007).

3.14.1.8. Interacciones

El abuso de laxantes puede ocasionar hipopotasemia – sábila, al interactuar con glucósidos cardíacos se podría potenciar el efecto de estos, o al interactuar con antiarrítmicos del tipo quinidina, así como uso concomitante con diuréticos del tipo tiazídicos y corticoesteroides ocasionar y agravar un desequilibrio hidroelectrolítico (Barnes y col., 2007).

En la sociedad occidental el *Aloe vera* es un ejemplo de las pocas hierbas medicinales de uso común, y tiene un uso generalizado en los cosméticos y tocador (como materia base para cremas hidratantes para la piel, jabones, champús, lociones solares, cremas de maquillaje, perfumes, cremas de afeitar), industrias farmacéuticas (aplicaciones tópicas: geles y ungüentos, uso oral: tabletas y capsulas) y alimentaria (bebidas saludables y como amargo (Benzie y Galor, 2011).

El aloe está catalogado por el Consejo de Europa como fuente natural de aroma de alimentos, el aloe puede agregarse a los alimentos. La concentración de aloína presente en el producto final está limitada a 0.1mg/kg, 50 mg/kg en bebidas alcohólicas. Anteriormente, el aloe se incluía como GRAS (Barnes y col., 2007).

3.14.1.9. Contraindicaciones y precauciones

Personas con alergias a las plantas de las familias Asphodelaceae, Liliáceas o Aloaceae (ajo, cebolla y tulipanes), deben mantenerse alejadas del *Aloe vera* o sus componentes. Hipersensibilidad a componentes (Benzie, Vanaclocha, 2011-2019).

Individuos con deshidratación grave, enfermedad hemorroidal y renal está contraindicado el aloe por su efecto purgante (Vanaclocha y Cañigueral, 2019).

No debe ser utilizado en cualquier síntoma abdominal agudo o persistente no diagnosticado (Vanaclocha y Cañigueral, 2019).

Todos los purgantes-sábila no deben administrarse en pacientes con SII, enfermedad de Crohn, úlcera, colitis ulcerosa, apendicitis, obstrucción intestinal (estenosis, atonía), dolor abdominal de etiología desconocida, náuseas y vomito.

El *Aloe vera* colorea la orina-alkalina de color rojo (Barnes y col., 2007).

3.14.1.10. Uso en poblaciones específicas

Por sus cualidades de la sábila de ser irritante y un catártico está contraindicado durante el embarazo. Además, se ha documentado que las antraquinonas que posee, pueden secretarse en la leche materna debiéndose evitar el aloe durante la lactancia (Barnes y col., 2007).

El uso de *Aloe vera* como laxante durante el embarazo puede presentar un potencial teratogénico. Y efectos toxicológicos sobre el embrión y feto (Benzie y Galor, 2011)

Se ha documentado que también debe evitarse en menores de 12 años (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.1.11. Toxicidad y tratamiento

Determinar la seguridad y eficacia del *Aloe vera* es difícil debido a la falta de estandarización de preparaciones de *Aloe vera* disponibles comercialmente. Es probable que el uso de látex no sea seguro debido a un riesgo teórico de deshidratación y desequilibrio electrolítico (Benzie y Galor, 2011).

La administración a dosis altas de hidroxiantracénicos puede causar hepatitis tóxica. El abuso de laxantes hidroxiantracénicos puede provocar dependencia y tolerancia (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

En un caso documentado de un hombre, que presentó; insuficiencia renal oligúrica aguda y disfunción hepática después de consumir altas dosis orales de *Aloe vera* (Benzie y Galor, 2011).

La sábila tiene la propiedad desencadenar abortos y afectar el ciclo menstrual (Barnes y col., 2007).

Recientemente, *Aloe vera*, extracto de hoja - entera mostro una clara evidencia de actividad carcinogénica en ratas y fue clasificado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer como un posible carcinógeno humano, Grupo 2B. Existen efectos toxicológicos incluidos: la citotoxicidad, genotoxicidad, carcinogenicidad, así como efectos clínicos adversos del extracto, gel, látex de hoja entera de *Aloe vera* (Guo y Mei, 2016).

La sábila debe de evitarse a largo plazo, máximo por 2 semanas (Barnes y col., 2007).

3.14.1.12. Dosificación y administración

Se emplea el polvo de acíbar y los extractos acuoso e hidroalcohólico, en forma de preparados líquidos o sólidos, por vía oral. La dosis individual correcta es la menor requerida para producir una defecación cómoda, por ello la forma farmacéutica debe permitir la administración de dosis inferiores a las recomendadas.

La posología que recomienda ESCOP y la EMA para mayores de 12 años son preparados equivalentes a 10-30 mg de derivados hidroxiantracénicos, calculados como la barbaloina, una vez al día, por la noche.

La ESCOP recomienda una duración no superior a 2 semanas sin control médico.

La EMA considera que no debe tomarse durante más de 1 semana y que, en general, es suficiente tomar el producto un máximo de 2 a 3 veces por semana.

Gel de aloe:

Por vía tópica se utiliza el gel recién obtenido o preparados con un 10-70 % de gel fresco (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.1.13. Uso combinado con otros fitomedicamentos

La combinación de *Aloe vera* y la raíz de regaliz podría desencadenar un desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia), debe considerarse (Barnes y Vanaclocha, 2007-2019).

Se ha demostrado que el gel de *Aloe vera* mejora la biodisponibilidad de la vitamina C y E en un ensayo controlado aleatorio, doble ciego (Benzie y Galor, 2011).

El gel de aceite de *Nigella sativa* y gel de *Aloe vera* se investigaron y compararon para tratar úlceras diabéticas. *Aloe vera*, resulto más eficiente al mejorar la cicatrización de heridas en la diabetes, al disminuir el tejido necrótico y la inflamación y mejorar la reepitelización (Sánchez y col., 2020).

Para la diabetes; el *Aloe vera* se administra por vía oral en ayunas acompañada de nopal-*Opuntia streptacantha* (Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. UNAM).

Se han notificado efectos hipoglucémicos e hipolipidémicos con una dieta a largo plazo de la administración de gel de *Aloe vera* combinada con cascara de semillas de psyllium (Benzie y Galor, 2011).

En combinación con otros componentes: enjuague bucal con: alantoína-*Aloe vera* -clorhexidina-sacarina-triclosán-vitamina B5, gel: aloe vera-biopep 15-piroctona olamina-(Nedento Triclosan).

3.14.2. *Cinnamomum zeylanicum*

3.14.2.1. Nombre científico. *Cinnamomum zeylanicum*

3.14.2.2. Nombres comunes. Canela de ceilán, *Cinnamomum verum*, canela verdadera, canelero, cinnamon tree (ingl.)



3.14.2.3. Parte utilizada en terapéutica. Corteza *Cinnamomi cortex*. Según la Farmacopea Europea. Consiste en la corteza de las ramas tiernas, privada del súber externo y del parénquima subyacente (segunda corteza), con un contenido mínimo de 12 ml / kg de aceite esencial (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.2.4. Componentes químicos

AE: cineol (hasta un 3%), linalol (1-6 %), B-cariofileno (1-4 %) safrol (0.5%), trans-aldehído cinámico (55.75%). Eugenol (hasta 7.5%), cumarinas (0.5%), trans-2-metoxi-cinna-maldehído (0.1-1 %) y bencilbenzoato (hasta un 1 %) [74]. Otra fuente nos ilustra que los principales componentes del aceite esencial (AE) obtenidos en un 82.5% son: trans-cinamaldehido, eugenol y linalol. El trans-cinamaldehido representa aproximadamente un 4.9 a 62.8 % de la cantidad total del AE (Ranasinghe y col., 2013).

3.14.2.5. Efectos farmacológicos y biomédicos

Entre sus efectos farmacológicos se encuentran: antiinflamatorio, por el compuesto activo cinnamtanina B-1. Útil en inflamación tipo crónico (Ranasinghe y col., 2013).

Efecto antioxidante; es debido por sus compuestos fenólicos. El AE de *Cinnamomum zeylanicum* su componente eugenol, disminuye la formación de 3-nitrotirosina e inhibe la peroxidación lipídica inducida por peroxinitrito en ensayos *in vitro*, los extractos de corteza de *Cinnamomum zeylanicum* son potentes en la actividad de eliminación de radicales libres, especialmente contra radicales DPPH y cationes de radicales ABTS, mientras que los radicales hidroxilo y superóxido también fueron eliminados por los compuestos estudiados (Ranasinghe y col., 2013).

Otro constituyente de importancia son las cumarinas, fitoquímicos con fuertes propiedades anticoagulantes. Las cumarinas en *Cinnamomum cassia* son más altas con respecto a *Cinnamomum zeylanicum* y conllevan a problemas de salud (Ranasinghe y col., 2013).

Actividad antimicrobiana; sobre amplia variedad de bacterias, es debido los componentes del AE hidrófobos para alterar la membrana celular bacteriana y sus estructuras, conduciendo a una fuga de iones. El principal compuesto responsable de la actividad antibacteriana es el cinamaldehído, aunque el eugenol y linalol contribuyen. También se sabe que el transcinamaldehído inhibe el acetil-CoA carboxilasa bacteriana. (*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Bacillus cereus*, *Bacillus coagularis*, *Bacillus subtilis*, *Brucella melitensis*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecoecus*, *Escherichia coli ivanovii*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium tuberculosis*,

Proteus mirabilis, *Pseudomonas aeruginosa*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus aureus*, *Stagalaccecus pneptogénica*, *Streptococecus pneptogenes*) (Ranasinghe y col., 2013).

Actividad antifúngica; contra numerosos hongos (*Aspergillus fiavus*, *Aspergillus fumigatus*. *Spergillus nididans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus parasiticus*, *Aspergillus terreus*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoforiopormans*, *Microsporumphumphyton canidae* *Trichophyton mentagraphytes*, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton tonsurans*) (Ranasinghe y col., 2013).

Actividad antiparasitaria; debida a sus propiedades de los AE de hoja y corteza de *Cinnamomum zeylanicum* (Ranasinghe y col., 2013).

Actividad antiviral; con especificidad ante el virus de la Influenza (Parham y col., 2020) también se ha utilizado para el Resfriado común (Duraffourd y Lapraz, 2017). Y contra el rotavirus humano en estudios *in vitro* (Ranasinghe y col., 2013).

Efecto gastroprotector; la *Cinnamomum zeylanicum* tiene efectos antisecretagogos, antiulceroso, inhibe eficazmente las lesiones hemorrágicas gástricas, restablece los niveles reducidos de moco de la pared gástrica, y también tiene una actividad antidiarreica (Ranasinghe y col., 2013).

Efecto hepatoprotector de la *Cinnamomum zeylanicum*, cuando es inducido por toxicidad, los marcadores séricos de daño hepático se normalizan (AST, ALT y ALP), se ha visto aumenta considerablemente la actividad superóxido dismutasa y enzima catalasa (Ranasinghe y col., 2013).

Reducción de enfermedades cardiovasculares; por la conjunción de varias propiedades entre ellas: antiinflamatorio, antioxidante y regulador del metabolismo de lípidos y carbohidratos ya descritos (Ranasinghe y col., 2013).

Hipotensor; disminución de la tensión arterial. *Cinnamomum zeylanicum* tiene un efecto vaso - relajante (sobre los segmentos del anillo aórtico torácico), lo que sugiere que *Cinnamomum zeylanicum* podría estar inhibiendo el Ca^{2+} extracelular a través de canales (Ranasinghe y col., 2013).

Mejora de la función cognitiva; el extracto acuoso de *Cinnamomum zeylanicum* inhibe la agregación de tau y la formación de filamentos que son características de la enfermedad de EA, también promueve el desmontaje completo de los filamentos de tau recombinantes y causa una alteración sustancial de la morfología de los filamentos helicoidales emparejados aislados de los cerebros de personas con EA, sin embargo, no fue perjudicial para la función celular normal de la tau. Se ha demostrado que una molécula de trímero de proantocianidina ligada a A aislada del extracto de *Cinnamomum zeylanicum* contiene una proporción significativa de esta actividad inhibidora (Ranasinghe y col., 2013).

Modulador del tejido óseo; estudios *in vitro* con extracto de *Cinnamomum zeylanicum* han mostrado fuertes efectos inhibidores sobre la osteoclastogénesis, la *Cinnamomum zeylanicum* inhibió de forma dependiente de los tratamientos, la formación de células similares a los osteoclastos a concentraciones de 12,5 a 50 µg/mL sin afectar la viabilidad celular. Este hallazgo abre perspectivas para el desarrollo de un enfoque novedoso en el tratamiento de las enfermedades osteopénicas (Ranasinghe y col., 2013).

Actividad dermoprotectora; estudios *in vitro*. El extracto de *Cinnamomum zeylanicum* regula positivamente los niveles de expresión de ARNm y proteínas del colágeno de tipo I sin citotoxicidad, el compuesto cinamaldehído fue el principal componente activo que promueve la expresión de colágeno. Esto sugiere que los extractos de *Cinnamomum zeylanicum* podrían ser útiles para frenar, el proceso de envejecimiento (Ranasinghe y col., 2013).

Cinnamomum zeylanicum acelera el proceso de cicatrización de heridas, aumenta la epitelización (Ranasinghe y col., 2013).

La evidencia de una reducción del riesgo de cáncer de colon. La *Cinnamomum zeylanicum* es un potente inhibidor de la quinasa VEGFR2, que participa en la angiogénesis, inhibiendo la proliferación de células endoteliales inducidas por VEGF vasos sanguíneos inducidos por tumor (Ranasinghe y col., 2013).

A nivel Inmunológico con acciones específicas: aumenta las inmunoglobulinas séricas, aumenta títulos de anticuerpos y tiene una actividad inmunoestimulante en general (Jalali y col., 2020).

Una actividad antihiperlipemiente vista por el alto contenido de fibra dietética de *Cinnamomum zeylanicum* podría resultar en una reducción de la absorción de lípidos intestinales y el alto contenido de vitamina-E efecto antioxidante incrementa el metabolismo de lípidos (Ranasinghe y col., 2013).

Antihiperlipemiente; la cinnamtanina-B1 es el componente responsable de este efecto. La *Cinnamomum zeylanicum in-vitro* ha demostrado que sus mecanismos involucrados son: reducir la absorción de glucosa intestinal posprandial al inhibir la actividad de las enzimas involucradas en el metabolismo de los carbohidratos (α -amilasa y α -glucosidasa pancreáticas), estimular la captación celular de glucosa por translocación de la membrana de GLUT-4 , estimular el metabolismo de la glucosa y síntesis de glucógeno, inhibición de la gluconeogénesis por efectos sobre enzimas reguladoras clave, estimulación de la liberación de insulina y potenciación de la actividad del receptor de insulina. Los efectos beneficiosos de *Cinnamomum zeylanicum in-vivo* incluyen: atenuación de la pérdida de peso asociada con la diabetes, reducción de la glucosa en sangre en ayunas, reducción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumento de lipoproteínas de alta densidad (HDL), reducción de la HbA1c, aumento de los niveles de insulina circulante (Ranasinghe y col., 2013).

Entre los efectos biomédicos se encuentra: analgésico-antinociceptivo, antiséptico, planta adaptógena, afrodisíaco, antidismenorreico, carminativo, emenagogo, espasmolítico, estimulante del apetito, eupéptico (Vanaclocha y Cañigueral, 2019).

Dentro de la información tradicional o popular, tiene efectos en desordenes ginecológicos; cuando la mujer no puede concebir porque esta descompuesta de la matriz por enfriamiento. Se le ofrece un té de: manzanilla, gobernadora y canela diariamente, además se le practican masajes con el propósito de calentarla. Así como para el proceso del parto. Canela favorece la secreción láctea, detiene la dismenorrea y se ha visto que se emplea para abortar (Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. UNAM).

3.14.2.6. Indicaciones

En procesos infecciosos del tipo: bacteriano, viral y micótica micótica (Ranasinghe y col., 2013). Ya sea intestinal, genital, urinaria o del tracto respiratorio (resfriado común, conjuntivitis, faringitis, otitis, influenza y aquellas que ocasionan disnea). Para estimular las defensas del organismo (Jalali y col., 2020). En procesos inflamatorios crónicos como reumatismo. En Síndrome metabólico. Desordenes ginecológicos entre ellos: amenorrea, dismenorrea, vaginitis y síndrome de ovario poliquístico (Ranasinghe y col., 2013). Molestias digestivas; espasmos gastrointestinales, flatulencia, diarrea, dispepsia e inapetencia (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.2.7. Efectos colaterales, adversos e idiosincráticos

Los relacionados con sus componentes farmacológicos existe la evidencia el AE de canela uno de sus componentes el cinamaldehido es irritante y sensibilizante. Se sabe que la LD50 dérmica del AE es de 690 mg/kg de peso corporal.

Las cumarinas - fitoquímicos con fuertes propiedades anticoagulantes, podrían desarrollar un efecto cancerígeno no deseado (Ranasinghe y col., 2013).

Los relacionados con su acción terapéutica, considerar la posibilidad de que las preparaciones de la canela de verdad interactúen con otros medicamentos administrados al mismo tiempo, con efectos similares u opuestos como, por ejemplo: antihipertensivos, hipoglicemiantes u otros fármacos. Ver Interacciones (Williamson y col., 2009).

Los idiosincráticos tenemos que el uso (contacto-dérmico) de la corteza o el AE de canela puede causar una atopia, se dice que el AE de canela es una sustancia dérmica y mucosa irritante de la membrana y sensibilizante dérmico (Barnes y col. 2007).

El aldehído cinámico, componente del aceite en perfumes puede causar dermatitis, y en pasta de dientes, sensibilidad en individuos; se ha reportado que el eugenol irritante y un débil promotor de tumores (Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. UNAM).

3.14.2.8. Interacciones

No se ha encontrado interacciones con algún fármaco (Barnes y col. 2007).

No se han descrito interacciones para la corteza ni para el AE (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

La canela puede interferir con fármacos que controlan la diabetes (hipoglicemiantes convencionales), aunque algunos estudios no parecer apoyar esta sugerencia se debe tener precaución. El uso de canela y antidiabéticos mejoran los efectos hipoglicemiantes, reduciendo los niveles de glucosa en sangre. Se desconoce su mecanismo. La canela potencia la mejora en la reducción de glucosa en sangre (Williamson y col. 2009).

Se tenía la duda si la combinación de fármacos como carbamazepina, ofloxacina se afectaría su farmacocinética y se ha concluido que no se afecta (Williamson y col. 2009).

La combinación de canela y comida no se han encontrado interacciones, la canela se usa comúnmente como aromatizante en los alimentos. Por último, la combinación de canela y hierbas medicinales, de igual forma no sean encontrado interacciones (Williamson y col. 2009).

3.14.2.9. Contraindicaciones y precauciones

Personas con alergias a las plantas de la familia Lauraceae deben mantenerse alejadas de la canela o sus componentes. Hipersensibilidad a componentes (Barnes y col. 2007). Hipersensibilidad al bálsamo de Perú (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

El AE de canela no debe usarse en la piel. El AE de canela no debe tomarse internamente debe mencionar que otras fuentes si lo aprueban (Barnes y col. 2007).

3.14.2.10. Uso en poblaciones específicas

En embarazo y lactancia no se conocen problemas con el uso de canela en estas etapas, siempre que la dosis no supere en gran medida las cantidades utilizadas en los alimentos (Barnes y col. 2007).

3.14.2.11. Toxicidad y tratamiento

Varios tipos de extractos de corteza (acuoso, etanólico, ben-ceno-clorofórmico, etanólico-clorofórmico), se estudiaron para conocer su actividad mutagénica. En todos los casos evaluados, se obtuvo respuesta positiva de actividad mutagénica en la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* (cepaTA98), con y sin activación metabólica, así como con las cepas H17 (rec+) y (M-45(rec-) de *Bacillus subtilis* (Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. UNAM).

Las cumarinas - fitoquímicos con fuertes propiedades anticoagulantes, podría ser hepatotóxico, recordando estos fitoquímicos son más abundantes en la canela del tipo; *Cinnamomum cassia* (Ranasinghe y col., 2013).

Estudios *in vivo* han revelado falta de efectos tóxicos significativos en hígado y riñones, se valoró la viabilidad - distribución de embriones y número de núcleos, los cuales disminuyeron; este efecto antiproliferativo, se le atribuye al cinamaldehído. Estas observaciones se nutren al observar que no hubo efectos abortivos ni embriotoxicos (Ranasinghe y col., 2013).

Los tratamientos los podemos llevar a cabo por vía tópica con AE extremando precauciones. AE vía interna, aunque en algunas literaturas contraindican su uso.

Infusión, extracto fluido, tintura y en tizanas. Hay que recordar que los AE los podemos utilizar en forma de aromaterapia también.

3.14.2.12. Dosificación y administración

Al igual que el tomillo y limón este AE en gotas por vía oral tiene una flexibilidad de prescripción amplia permitiendo una modulación más amplia en función de las condiciones del enfermo. Para una dilución al 1/125 de aceite esencial, 40 gotas (10 = 1mL = 10 mg orden aproximado de tamaño), pudiendo aplicarse las siguientes dosis:

Adulto: 30 a 100 gotas por toma (es decir 7.5 a 25mg), 2 a 3 veces/día. Máxima dosis diaria permitida por vía oral: 100mg/día y en casos agudos. 300mg/día;

Niño: 2.5 a 7.5 mg por toma, es decir 10 a 30 gotas, 2 a 3 veces/día. No rebasar los 30 mg/día por vía oral o 150 gotas/día por vía rectal;

Lactante: contar, por toma, 1 gota/kg de peso, por vía oral (2 a 3 veces/día) o 2 gotas/kilo de peso por vía rectal (Duraffourd y Lapraz, 2017).

Posología recomendada por la EMA (adultos):

Infusión: 0.5 a 1 g por toma, hasta 4 veces al día. Vía oral

Tintura (1:5 etanol 70%): 2 a 4 mL /día. Vía oral

AE: 50-200 mg/día, en 2 o 3 dosis. Vía oral

Posología recomendada por la Comisión Europea y la OMS:

2 a 4 g de corteza al día, o 0.05 a 0.2 g de aceite esencial. Vía oral

La ingesta diaria aceptada de eugenol es de hasta 3.5 mg/kg. Vía oral (Barnes y col., 2007).

3.14.2.13. Uso combinado con otros fitomedicamentos

Existen pocas combinaciones disponibles en las cuales podemos citar: Gel. limpiador y aclarador-agua termal, canela, extracto de vitamina C, uso tópico. Té. Complemento alimenticio-café, polvo fruto seco molido de canela, extracto de cromo, ganoderma lucidum, L-carnitina, maitake, Stevia, reubadiana y vainilla, vía oral. AE grado terapéutico-gotas, cinnamon, vía oral. (Depiderm Citywhite Gel Limpiador Aclarador).

3.14.3. *Citrus limonum*

3.14.3.1. Nombre científico. *Citrus limón*

3.14.3.2. Nombres comunes. *Citrus limonum* risso, citrus medica var., limón L., limonero, lemon tree (ingl.).



3.14.3.3. Parte utilizada en terapéutica. Capa externa del pericardio del fruto, todavía inmaduro citri pericarpium.

También se emplea la pulpa del fruto (Vanaclocha y Cañigueral, 2019).

3.14.3.4. Componentes químicos

Pericarpio, AE (hasta un 2.5%) compuesto principalmente por limoneno (60.75%), acompañado de β -pineno (8-12%) y γ -terpineno. Los componentes responsables del aroma son aldehídos monoterpénicos (2-3%), principalmente geranial, neral y citronela. Según la Real Farmacopea Española, el aceite esencial de limón debe contener no menos de un 2.2 % m/m de compuestos carbonílicos, calculados como citral (constituido por cis-citral = neral y trans-citral = geranial). Cumarinas (limetina, bergapteno, aurapteno, bergamotina). Flavonoides: neohesperidósidos y rutinósidos de eriodictiol, hesperitina y naringenina. Vitamina C, carotenoides, mucilagos, oxalato cálcico. Principios amargos: limonina, que es una lactona triterpénicos. Fibra dietética, principalmente pectina. Pulpa: Abundante pectina, azúcares, ácidos orgánicos (ácidos cítrico, ascórbico, málico), flavonoides. Jugo: ácido cítrico; azúcares, minerales como potasio, magnesio, calcio y fósforo; ácido ascórbico; flavonoides

entre los que destacan la hesperidina y la eriocitrina (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.3.5. Efectos farmacológicos y biomédicos

Entre sus efectos farmacológicos se encuentran: antioxidante; por acción de sus vitaminas, por su AE, su fibra dietética, y sus flavonoides (la vitamina C y citroflavonoides que son secuestradores de radicales libres). Además, el componente d-limoneno junto con el γ -terpineno le confiere esta propiedad de ser antioxidante. Antiinflamatorio y analgésico; por sus componentes: hesperidina, d-limoneno, limonina, la eriocitrina, su aglicon y eriodictiol, son inhibidores de la (lipoxigenasa) LO-5 y 12. Además el AE de limón induce cambios significativos en los circuitos neuronales implicados en el dolor. También induce la activación relacionada con la dopamina de la corteza cingulada anterior y el sistema inhibitor descendente del dolor (Dosoky y Setzer, 2018). El componente del AE, d-limoneno se observó en este estudio que inhibía el TNF e IL-10 confiriéndole la propiedad de antiinflamatorio (Mizrahi y col., 2006).

Antifúngico; por acción del citral potente antifúngico (*Asperguillus niger*, *A. flavus*, *Penicillium verrucosum*, *P. chrysogenum*, *Candida albicans*) (Dosoky y Setzer, 2018).

Antimicrobiano; por su AE contra *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. UNAM). El AE de cítricos en especial uno de sus componentes, el d-limoneno inhibe el crecimiento de bacterias (Mizrahi y col., 2006).

Antibacteriano, El AE de limón posee este efecto al inhibir biopelículas de varias especies; *Cándida albicans*, *Enterococcus faecalis* y *Escherichia coli*. Este efecto es similar a las del hipoclorito de sodio al 1%, sino que incluso más altos que los logrados por clorhexidina al 0.2% (Coelho y col., 2013).

Se ha observado que los flavonoides le dan la propiedad de Antihiperlipemiente. Un extracto etanólico al 30% puede disminuir los niveles de colesterol total y triglicéridos. La hesperidina; normaliza los niveles de lípidos, previenen la esteatosis hepática y dislipidemia, al inhibir la biosíntesis de ácidos grasos hepáticos y el aumento de la oxidación de ácidos grasos, previene la carga de lípidos hepáticos para limitar la disponibilidad de lípidos para el almacenamiento hepático, la secreción de lipoproteínas y el depósito en tejidos periféricos (Yu y col., 2018).

Los citroflavonoides, son venotónicos y vasoprotectores, reducen la permeabilidad capilar y aumentan su resistencia (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

Actividad antitrombótica; por componentes flavonoides hesperidina-hesperetina que son antiagregantes plaquetarios. Inhiben el colágeno, inhiben el (ácido araquidónico) AA e inhibe la adenosina di fosfato. Cardioprotector, reduce el grado del IAM, disminuye el lactato deshidrogenasa y creatina quinasa, aumenta la actividad superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa en miocardio (Yu y col., 2018).

Actividad antiateroesclerótico; efecto inhibitor sobre la vía de señalización de fosfatidilinositol-3-quinasa-proteína quinasa B (PI3K-Akt) y la expresión de p-p38 en humanos en células endoteliales (Yu y col., 2018).

Efecto cardioprotector; en la isquemia, lesión o infarto al miocardio. Junto con jengibre reduce el grado de infarto del miocardio y liberación de lactato deshidrogenasa y creatina quinasa. Aumenta la actividad del superóxido dismutasa y el glutatión peroxidasa en el miocardio (Yu y col., 2018).

Se ha descrito un efecto antiespasmódico; la hesperidina inhibe la filtración de células inflamatorias, filtración e hipersecreción de moco. La herperetina: mejora la remodelación de estructuras de vías respiratorias al reducir significativamente la fibrosis subepitelial, la hipertrofia del músculo liso en las vías respiratorias y la atelectasia pulmonar. En EPOC; tiene efecto preventivo sobre la fibrosis pulmonar. Equilibra el mecanismo entre oxidación y antioxidación, reduciendo así la deposición de colágeno, la fibrosis y regulando a la baja la expresión de proteínas y ARNm del tejido conectivo factor de crecimiento (Yu y col., 2018).

A nivel digestivo un efecto; regulador y benéfico, donde hay mejoras significativas en condiciones de úlceras como mejoras en el pH, el volumen del contenido gástrico, acidez total e índice de la úlcera (Yu y col., 2018).

En el embarazo alivia náuseas y vomito, la aromaterapia de AE de limón reduce la intensidad de las náuseas y vómitos del embarazo y también ejerce un efecto antiespasmódico (Dosoky y Setzer, 2018).

Efecto antiobesidad, el AE de limón activa al sistema nervioso (simpático) S , este se encuentra inervando el tejido adiposo-blanco, lo que conlleva un aumento de la lipólisis, dando como resultado la supresión del aumento de peso corporal (Dosoky y Setzer, 2018).

Efecto Hepatoprotector; por sus flavonoides los cuales pueden reducir los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, CK y LDH. También mejoran la enfermedad de hígado graso no alcohólico, mediante la regulación de ligando de quimiocinas. Su componente - diosmina, atenúa la fibrosis hepática (Yu y col., 2018).

Actividad antitumoral; sus flavonoides protegen al ADN del daño oxidativo al inactivar los carcinógenos (Yu y col., 2018). El B-pineno mostro efectos antiproliferativos (Dosoky y Setzer, 2018).

Efecto citotóxico contra células humanas de cáncer de próstata, pulmón y glándula mamaria, debido a sus componentes: citral, decanal, d-limoneno, β -pineno y octanal (Dosoky y Setzer, 2018).

Neuroprotector, reduce de manera significativa la peroxidación lipídica y nitrilo, aumentando los niveles reducidos de glutatión, así como superóxido dismutasa, catalasa y actividad glutatión peroxidasa en hipocampo, esta protección se le atribuye a la actividad captadora de radicales (Dosoky y Setzer, 2018).

Potenciador de la creatividad y del estado de ánimo, el AE de limón beneficia la creatividad y el estado de ánimo, se cree afecta el ritmo cardiaco (Dosoky y Setzer, 2018).

Incrementa el nivel de atención-concentración, rendimiento cognitivo y potencia la memoria durante el proceso de aprendizaje (Dosoky y Setzer, 2018).

Ansiolítico, el AE de limón induce cambios significativos en los circuitos neuronales implicados en la ansiedad. Se ha observado en estudios *in vivo* (Dosoky y Setzer, 2018).

Alivia el estrés, la aromaterapia con AE de limón tiene efecto antiestrés, modulando las actividades de 5-HT y dopamina. Se ha observado en estudios *in vivo* (Dosoky y Setzer, 2018).

Beneficia y potencia la penetración cutánea, el AE de limón favorece la penetración cutánea, de administración tópica de vitaminas solubles en agua y lípidos, mejorando significativamente la liberación transdérmica de tocoferol (vitamina E), acetato de retinilo (vitamina A), piridoxina (vitamina B6), y ácido ascórbico (vitamina C) de uso tópico en emulsiones para la epidermis humana buscando un efecto antienvjecimiento (Dosoky y Setzer, 2018).

Repelente de insectos, el AE de limón tiene este efecto, contra el vector de la malaria, *anopheles stephensi*, también una notable acción acaricida contra *sarcoptes scabiei* tanto *in vitro* como *in vivo* (Dosoky y Setzer, 2018).

Entre los efectos biomédicos se encuentra: antipirético, antialérgico, antitusígeno, antiviral, leucopoyético, anticoagulante (Duraffourd y Lapraz, 2017). Otros efectos; AE es antiséptico, carminativo (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019)., miticida (Dosoky y Setzer, 2018).

Dentro de la información tradicional o popular tiene efectos sobre afecciones respiratorias, por su contenido en vitamina C se emplea el zumo de limón para completar el tratamiento sintomático de resfriado común y gripe. Además, el zumo de limón por su contenido en ácido cítrico, es útil en la prevención de cálculos de calcio, evitando la formación de cristales urinarios. El jugo de limón es utilizado como un coadyuvante para bajar los niveles de grasa en sangre (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.3.6. Indicaciones

En hepatitis fulminante, enfermedad hepática no alcohólica, fibrosis hepática, cáncer de glándula mamaria, colon y pulmonar. Venopatía y fragilidad capilar. Urolitiasis cálcica. Y problemas dermatológicos en AE: abscesos y furúnculos, acné, pie de atleta, cortes, rozaduras, dermatitis seborreica, picaduras de insectos, úlceras bucales, rosácea, llagas, úlceras, infecciones virales (herpes labial, herpes, verrugas) (Yu y col., 2018). Un remedio estomacal en mezclas para infusión (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019)

En tratamiento sintomático de: resfriado común, gripe, bronquitis y en COVID-19 por sus propiedades específicas de: antiagregante plaquetario, antiinflamatorio y antiviral (Silveira y col., 2020).

3.14.3.7. Efectos colaterales, adversos e idiosincráticos

Los relacionados con sus componentes farmacológicos; el d-limoneno no oxidado está catalogado como alérgeno por la UE y es moderadamente alérgico. En Alemania el d-limoneno no oxidado fue alérgico y puede causar una dermatitis.

El β -pineno es un irritante y no sensibilizante, se clasifica como una sustancia de categoría B en Alemania-significa que se considera moderadamente alérgica se debe tener precaución en individuos con dermatitis (Dosoky y Setzer, 2018).

Los relacionados con su acción terapéutica hasta el momento no se conocen.

Los idiosincráticos se saben de reacciones de hipersensibilidad atribuibles a la aplicación tópica de AE (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019). AE sin destilar sobre la piel en una dosis superior al nivel máximo de uso dérmico, se recomienda evitar la exposición a la luz solar durante al menos 12 horas. Debe evitarse el uso de AE viejos u oxidados, para evitar posibles efectos adversos, reacciones cutáneas, se recomienda diluir los aceites cítricos con un aceite portador antes del uso tópico. También se recomienda añadir un antioxidante a las preparaciones que contienen AE cítricos (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.3.8. Interacciones

No existen interacciones con fármacos.

La principal utilización del limón es como aromatizante (ambientadores y limpieza del hogar) y corrector del sabor, aditivos alimentarios. Su AE en perfumería. La

corteza de limón es desecada y se utiliza como aromatizante. En la industria farmacéutica (aromaterapia y agentes medicinales) el limón se emplea para la obtención de flavonoides y pectinas (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

El AE de limón tiene un estatus GRAS (Dosoky y Setzer, 2018).

3.14.3.9. Contraindicaciones y precauciones

Contraindicaciones no se han descrito. Dentro de las precauciones evitar el uso de jugo de limón en caso de úlcera gastroduodenal. Evitar la exposición al sol tras la aplicación tópica de aceite esencial, por la posibilidad de aparición de fenómenos de fotosensibilización (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

Existe la posibilidad de sensibilización de la piel si el AE es viejo u oxidado. Para evitar la oxidación del d-limoneno, los AE cítricos deben almacenarse en un recipiente oscuro hermético y colocado a 4 C (Dosoky y Setzer, 2018).

3.14.3.10. Uso en poblaciones específicas

Los AE cítricos no son peligrosos en el embarazo y no altera el resultado reproductivo materno (Dosoky y Setzer, 2018).

3.14.3.11. Toxicidad y tratamiento

De manera general los AE cítricos no son tóxicos, ni mutagénicos o cancerígenos (Dosoky y Setzer, 2018).

El d-limoneno, se ha demostrado no es extremadamente tóxico, nefrotóxico ni cancerígeno, pero el d-limoneno oxidado puede producir toxicidad (Dosoky y Setzer, 2018).

Se describe en la literatura un estudio que indica, que el AE aplicado externamente en ratón presento una acción carcinogénica, no se tiene datos más precisos de la investigación (Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. UNAM).

El γ -terpineno no es irritante ni sensibilizante, posee una toxicidad mínima. Dependiendo de la concentración, puede ser mutagénico o no mutagénico (Dosoky y Setzer, 2018).

El β -pineno no es mutagénico ni genotóxico (Dosoky y Setzer, 2018).

Los AE al ser destilados tienen la característica de no ser fototóxicos, mientras los AE sin destilar conllevan un riesgo de bajo a moderado de causar fototoxicidad, debido a la presencia de furanocumarinas (Dosoky y Setzer, 2018).

3.14.3.12. Dosificación y administración

Los AE en gotas por vía oral tienen una flexibilidad de prescripción amplia permitiendo una modulación más amplia en función de las condiciones del enfermo. Para una dilución al 1/125 de aceite esencial, 40 gotas (10 = 1mL = 10 mg orden aproximado de tamaño), pudiendo aplicarse las siguientes dosis:

Adulto: 30 a 100 gotas por toma (es decir 7.5 a 25mg), 2 a 3 veces/día. Máxima dosis diaria permitida por vía oral: 100mg/día y en casos agudos. 300mg/día;

Niño: 2.5 a 7.5 mg por toma, es decir 10 a 30 gotas, 2 a 3 veces/día. No rebasar los 30 mg/día por vía oral o 150 gotas/día por vía rectal;

Lactante: contar, por toma, 1 gota/kg de peso, por vía oral (2 a 3 veces/día) o 2 gotas/kilo de peso por vía rectal (Duraffourd y Lapraz, 2017).

Citroflavonoides: 300 a 600 mg/día (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.3.13. Uso combinado con otros fitomedicamentos

En forma conjunta con; *Pinellia ternata* y *Citrus reticulata* su combinación desempeña un papel regulador en la inflamación alérgica y que ofrece un enfoque terapéutico como nuevos antagonistas del receptor de eotaxina para tratamiento del asma (Yu y col., 2018).

El limón posee varias propiedades que al hacer sinergia con los demás componentes de la fórmula magistral podría ser benéfico.

3.14.4. *Thymus vulgaris*

3.14.4.1. Nombre científico. *Thymus vulgaris*

3.14.4.2. Nombres comunes. Tomillo común, tomillo francés, tomillo de jardín, thyme (ingl.).



3.14.4.3. Parte utilizada en terapéutica. Sumidad florida del tomillo Thymi herba. Según la Farmacopea Europea, consiste

en las hojas y flores, enteras, separadas de los tallos previamente desecados, de *Thymus vulgaris* L., con un contenido mínimo de 12 ml/kg de aceite esencial, respecto a la droga anhidra. Al menos 40% del aceite esencial debe corresponder a la suma de contenidos de timol y carvacrol (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.4.4. Componentes químicos

Por su relación con la actividad de la droga, destacan el aceite esencial y los polifenoles, particularmente los flavonoides. AE. 1-2.5% en la droga oficial está constituido principalmente por los fenoles monoterpénicos: timol hasta un 70%, y carvacrol hasta un 65%, junto con otros monoterpenos como p cimeno, canfeno, limoneno, borneol, y varios sesquiterpenos. La composición del AE puede variar considerablemente según la procedencia de la droga y el momento de recolección, siendo bien conocida además la existencia de diferentes quimiotipos tanto de *T. vulgaris* como de *T. zygis* (siete en el caso de *T. vulgaris*: timol, carvacrol, trans. tujan-4-ol/terpinen-4-ol, -terpineol, linalol, geraniol y 1, 8 cineol). La droga contiene también heterósidos monoterpénicos, ya que una pequeña

parte de timol y de carvacrol se halla en forma de glucósidos o de galactósido. Flavonoides: apigenina y luteolina; numerosas flavonas metoxiladas, como cirsilineol, cirsimaritina, 5-desmetilnobiletina, 5-desmetilsinensetina, eupatorina, gardenina D, 8-metoxicirsileneol, sideritoflavona, timonina, timusina, xantomicrol, etc.; flavonoles y heterósidos (6,8-di-C-glucosil-luteolina y otros). Otros componentes: ácidos fenoles (cafeico, rosmarínico), taninos y triterpenos (ácidos ursólico y oleanólico) (Vanaclocha y Cañigueral, 2019).

3.14.4.5. Efectos farmacológicos y biomédicos

Entre los efectos farmacológicos se encuentran: Antiespasmódico; por el timol efecto espasmolítico sobre vías respiratorias por su efecto sobre el músculo liso circular traqueal relajándolo, efecto relajante por estimulación β_2 , beneficia el aclaramiento ciliar, reduce las células inflamatorias y biomarcadores antioxidantes, mejorando la capacidad vital y el flujo máximo de espiración, mejora las sibilancias pulmonares y el volumen espiratorio forzado al primer segundo, mediante la reducción de NO_2 . Antialérgico; reduce los niveles de IgE y los niveles de IL-4, IL-5 e IL-13, inhibición del reclutamiento de las células inflamatorias en vías respiratorias, reduce los cambios patológicos de los tejidos pulmonares y la hiperplasia de células calciformes y reducción del desarrollo de la hiperactividad de las vías respiratorias y bloquea la actividad de la vía NF-KB. Antitusivo por acción del timol, carvacrol y flavonas metoxiladas. Espectorante su AE fluidificante de secreciones bronquiales favoreciendo su eliminación (Salehi y col., 2018).

Antiinflamatorio inhibiendo la biosíntesis de prostaglandinas por los componentes: timol, ácido rosmarínico y carvacrol, también reduce la liberación de citocinas proinflamatorias vías NF-KB p54 y NF-KB p52. Antioxidante por acción del: timolol, carvacrol, flavonoides y polifenoles por su alta captación de radicales libres. Su efecto citotóxico dado por el timol ejerce un efecto antitumoral a través de diversos mecanismos como la inhibición del crecimiento celular, es decir, actividad antiproliferativa, la inducción de la apoptosis, la producción de especies reactivas de oxígeno intracelulares, la despolarización de la membrana mitocondrial, la activación de proteínas mitocondriales y la interacción con caspasas o poli - ADP ribosa polimerasa, además se ha observado en células cancerosas H460 líneas celulares normales y capacidad de modular las citocinas IL-1 β , IL-8 y vías NF-KB involucrados en la promoción de angiogénesis, crecimiento tumoral y metástasis (Oliviero y col., 2016).

Antibacteriano por acción del: timolol, carvacrol y ácidos fenólicos sobre bacterias gram positivas y negativas, acción sobre membrana bacteriana e inhibiendo el crecimiento de la bacteria (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019). Su actividad antimicrobiana depende del alto porcentaje de monoterpenos fenólicos como el timol el cual interactúa con sus proteínas incrustadas a través de varios mecanismos no específicos, que conducen a cambios en la conformación y actividad de las proteínas internas y de membrana, la tensión y la desestabilización de la membrana celular puede ser inducidas por la presencia del timol, ha demostrado la capacidad de inhibir la formación de biopelículas y eliminar la biopelícula de las bacterias, como la adhesina intercelular polisacárido

y el ADN extracelular, también se ha visto que el carvacrol actúa sobre la membrana bacteriana. Antiviral en AE inhibiendo la transcripción del virus con especificidad virus herpes simple tipo 1 y virus de la influenza A debido a su actividad potente del β sitosterol. Y las nuevas evidencias en el SARS CoV-2 por el timol de su AE (Kowalczyk y col., 2020).

La actividad antiviral y el acoplamiento molecular: el acoplamiento molecular analiza el reconocimiento molecular de una molécula por otra es decir una predicción forma de unión y afinidad de unión de un complejo, acoplamiento proteína-ligando es importante. Compuestos que se encuentran en el AE del *Thymus vulgaris*, “el timol-complejo”. Donde se utilizó la estructura cristalina de la glucoproteína (S) del pico SARS CoV-2. La glucoproteína S tiene 2 subunidades o llamados también dominios, el S1 es el dominio de unión al receptor RBD se une al dominio de la peptidasa de la enzima convertidora angiotensina 2 (ACE2) iniciando así la unión del virus a la superficie de la célula huésped (Kowalczyk y col., 2020).

La subunidad S2 es la responsable de la membrana virus-huésped. El S1 de gran importancia clínica ya que inhibe el receptor RBD conduce a cambios conformacionales de la proteína S primer paso para frenar las infecciones virales, estudios in silico demostraron que el carvacrol, anetol, cinamaldehido y L-4-terpineol mostraron una mejor afinidad ligandos probados, asociándose esta unión con enlaces más estables del tipo ligandos con el RBD de la proteína S enlace de Hidrogeno H e interacciones hidrofóbicas con él aminoácido. El timol,

canfeno, pulegona, ocimeno y mentol también mostraron buenos resultados en la afinidad de unión (Kowalczyk y col., 2020).

El timol es responsable de otras actividades biológicas como inmunomodulador, beneficia la respuesta inmune celular inmunidad innata, además el timol y el carvacrol han demostrado tener el mejor efecto antifúngico que inhibe el crecimiento de *Cryptococcus*, la formación de biopelículas y crecimiento, el timol afecta el metabolismo de los ácidos grasos incluidos el ergosterol en las células fúngicas (Jalali y col., 2020). La suma estas propiedades le dan la característica de acortar la duración de enfermedades respiratorias (Kowalczyk y col., 2020).

Tiene un efecto neuroprotector en sistema nervioso; efecto ansiolítico que no es influenciado por la actividad locomotora, disminuye los efectos de β amiloide en la memoria. El timol reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares reduce la tensión arterial, mejora la presión en la aorta y el daño vascular, suprime la progresión de la hiperlipidemia y aterosclerosis al reducir la lesión lipídica de la íntima aortica, reduce los lípidos séricos e inhibe el estrés oxidativo y la inflamación. El timol mejora el rendimiento del crecimiento. Coadyuvante en la obesidad por varios mecanismos: atenúa la grasa visceral, mejora el potencial antioxidante y efecto hipolipemiente (Salehi y col., 2018).

Entre los efectos biomédicos se encuentra: analgésico, antihelmíntico, antihiperlipemiente, antiparasitario, antiséptico, febrífugo, inmunoestimulante y potenciador del crecimiento (Salehi y col., 2018).

Dentro de la información tradicional o popular tiene efectos sobre infecciones que afectan al sistema respiratorio, intestinal, urinario, genital y cutáneo. Infecciones de origen bacteriano, hongos y virales. Para la tos, fluidificar y expulsar secreciones. Para disminuir la fiebre. Para fortalecer el sistema inmunológico (Duraffourd y Lapraz, 2017).

3.14.4.6. Indicaciones

Procesos catarrales de vías respiratorias, trastornos broncopulmonares, asma, bronquitis, fibrosis quística (Oliviero y col., 2016), tosferina, resfriado común, alivia el dolor de garganta, SARS CoV-2 (Kowalczyk y col., 2020). Antiséptico: respiratorio, urinario, cavidad bucofaríngea, resistencia del cuerpo a infecciones bucales y heridas, para tos irritativa. Trastornos que afectan el sistema nervioso: ansiedad, depresión, enfermedad de Alzheimer, fortalece memoria y concentración. Trastornos que afectan el sistema cardiovascular como hipertensión. Trastornos que afectan el sistema digestivo: náuseas, úlceras de estómago y duodeno, modula el microbiota intestinal, enfermedades intestinales. Problemas menstruales y menopáusicos. Trastornos dérmicos: acné, piel grasa, cicatrices, liquen, previene caída de cabello. Repelente de insectos y parásitos. Alteraciones inmunológicas con deficiencia. Fatiga. Para producir diuresis. Desinfectante de superficies. Mejorar el rendimiento del crecimiento. En carcinomas. En obesidad (Salehi y col., 2018).

3.14.4.7. Efectos colaterales, adversos e idiosincráticos

Los relacionados con sus componentes farmacológicos existe la evidencia en su sobredosificación en aceite esencial puro puede provocar: náuseas, vómitos, gastralgias, vértigo, convulsiones, coma por colapso cardiorespiratorio (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

Los relacionados con su acción terapéutica, considerar la posibilidad de que las preparaciones de tomillo interactúen con otros medicamentos administrados al mismo tiempo, con efectos similares u opuestos como, por ejemplo: antihipertensivos o hipoglicemiantes. Ver Interacciones (Williamson y col., 2009).

Los idiosincráticos creemos que el uso de AE de tomillo puede provocar reacciones alérgicas dermatitis, inflamación de piel o mucosas (Wagner y col., 2015).

3.14.4.8. Interacciones

No se encontraron interacciones con el tomillo. Sin embargo, a dosis altas (como el uso de suplementos de flavonoides específicos) se podría alterar potencialmente el metabolismo de otros fármacos, que son sustratos para CYP3A4 o glicoproteína, y aumentar la biodisponibilidad de algunos medicamentos; estatinas (lovastatina y simvastatina), ciclosporina, benzodiazepinas como midazolam y digoxina (Williamson y col., 2009).

El timol mejora la acción de los fármacos utilizados para tratar aspergilosis e infecciones por cryptococcus (Salehi y col., 2018).

El tomillo se usa comúnmente como hierba culinaria y se usa aceite de tomillo en aromatizantes alimentarios conservante de alimentos. Anteriormente, el tomillo figuraba como GRAS (Barnes y col., 2007).

El timol es un aditivo alimentario reconocido como seguro. Además, el tomillo es utilizado en la industria cosmética, perfumería y productos farmacéuticos, así como en enjuagues bucales (0.06% de timol-metol-tol de eucalipto y salicilato de metilo) (Barnes y col., 2007).

3.14.4.9. Contraindicaciones y precauciones

Personas con alergias a las plantas de Lamiaceae deben mantenerse alejadas del tomillo o sus componentes. Hipersensibilidad a componentes (Salehi y col., 2018).

3.14.4.10. Uso en poblaciones específicas

No se conocen problemas con el uso de tomillo durante el embarazo y la lactancia siempre que la dosis no supere en gran medida las cantidades utilizadas en los alimentos (Barnes y col., 2007).

3.14.4.11. Toxicidad y tratamiento

Timol a dosis altas causar hepatotoxicidad, albuminuria y hematuria. Colutorios pueden causar Tirotoxicosis (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019). El tomillo tiene un estado reconocido como seguro, se ha sugerido no exceder las dosis orales de 10 g de hojas secas (0.03% de fenoles calculado como timol) por día para

prevenir la toxicidad. La toxicidad de timol se ha evaluado *in vitro* e *in vivo*.
Duración del tratamiento: 1 semana (Salehi y col., 2018).

3.14.4.12. Dosificación y administración

Los AE en gotas por vía oral tienen una flexibilidad de prescripción amplia permitiendo una modulación más amplia en función de las condiciones del enfermo. Para una dilución al 1/125 de aceite esencial, 40 gotas (10 = 1mL = 10 mg orden aproximado de tamaño), pudiendo aplicarse las siguientes dosis:

Adulto: 30 a 100 gotas por toma (es decir 7.5 a 25mg), 2 a 3 veces/día. Máxima dosis diaria permitida por vía oral: 100mg/día y en casos agudos. 300mg/día;

Niño: 2.5 a 7.5 mg por toma, es decir 10 a 30 gotas, 2 a 3 veces /día. No rebasar los 30 mg/día por vía oral o 150 gotas/día por vía rectal;

Lactante: contar, por toma, 1 gota/kg de peso, por vía oral (2 a 3 veces/día) o 2 gotas/kilo de peso por vía rectal (Duraffourd y Lapraz, 2017).

Posología recomendada por la ESCOP: tintura (1:10, etanol 70%): 40 gotas, hasta 3 veces al día.

Posología recomendada por la EMA: tintura (1:5 o 1:10, etanol 70%): 40 gotas, 3 veces al día (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

Otra referencia menciona que la tintura, 2 a 6 mL (1:5 45% alcohol) administración vía oral 4 gotas tres veces al día (Barnes y col., 2007).

3.14.4.13. Uso combinado con otros fitomedicamentos

Ciertas combinaciones de timol y eugenol (componente principal del clavo) efecto sinérgico antifúngico (Salehi y col., 2018).

El tomillo se utiliza en varias combinaciones con aceite de: anís, eucalipto, hinojo, fruto de hinojo, musgo de Islandia, flor de tilo, raíz de regaliz, raíz de malvavisco, raíz de primula y fruta de anís estrellado para enfermedades de vías respiratorias superiores (Barnes y col., 2007).

Otro metaanálisis demostró que preparaciones a base de hiedra - primula – tomillo fueron significativamente superiores a placebo para aliviar la frecuencia y la gravedad de la tos de los pacientes (Wagner y col., 2015).

Una combinación muy suigeneris de primula y tomillo y también su combinación con timol, utilizada para el tratamiento de la tos Bronchosol fue comparado con el ambroxol sintético y su seguridad ha sido probada (Schönknecht y col., 2016).

En combinación con otros componentes: ungüento con: aceites esenciales cedro, eucalipto tomillo- (Therbal Abango). Spray con: romero, árbol de té, mentol y tomillo-(Herbos). Otra presentación de spray loción con: aceites esenciales de eucalipto, pino, lavanda y tomillo-(Espifree). Jarabe con: propóleo-aceites esenciales de menta y tomillo-(Propolín). Suspensión con: equinacea angustifolia más thymus vulgaris-(Eriksor). Caramelos con: hiedra hélix y tomillo- (Simicof).

La agencia estatal de protección ambiental (EPA) y gobierno de Canadá, incluyo en la lista de desinfectantes con evidencia uso de preparaciones contra COVID-19 al timol ingrediente activo (Kowalczyk y col., 2020).

3.14.5. *Zingiber officinale*

3.14.5.1. Nombre científico. *Zingiber officinale*

3.14.5.2. Nombres comunes. Jengibre, gengibre, ajengibre, engible, injible, gan jiang, zingiber, ginger (ingl.).



3.14.5.3. Parte utilizada en terapéutica. Rizoma de jengibre
Zingiberis rhizoma. Según la Farmacopea Europea, consiste en

el rizoma de *Zingiber officinale* Roscoe, desecado entero o troceado, con la corteza eliminada, ya sea completamente o solo de las superficies planas y anchas, con un contenido mínimo de 15 ml/kg de aceite esencial, respecto la droga seca (Vanaclocha y Cañigueral, 2019).

3.14.5.4. Componentes químicos

Contiene un 4-7.5 % de oleorresina, en la que destacan el aceite esencial y las sustancias picantes, que representan cada uno de ellos alrededor de un 25 % de la oleorresina. Esta es de composición (0.25-5% respecto a droga desecada) está constituido principalmente por hidrocarburos sesquiterpénicos (47-67%), entre los cuales sobresalen-zingibereno (17-37%), β -sesquifelandreno (5-18%, α -curcumeno, farneseno y β -isaboleno, entre otros. Contiene también hidrocarburos, alcoholes aldehídos monoterpenicos, tales como canfeno, linalol, neral y geranial. Las sustancias responsables del sabor picante son fenilalcanonas o fenilcanonoles no volátiles denominados gingeroles y shogaoles. Los gineroles son compuestos cuya estructura posee un esqueleto de

1-(3'-metoxi-4'-hidroxi- fenil)-5-hidroxi-alcan-3-ona, con una cadena lateral de longitud variable de hasta 16 átomos de carbono, que en la droga desecada van acompañados por sus productos de deshidratación: los shogaoles, de los cuales los más importantes son el 6-gingerol y el 6-sogaol. Otros constituyentes de estructura relacionada son diarilheptanoides, como didenilheptenonas, difenilheptanoles, difenilheptanodiolos y sus correspondientes acetatos (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

El rizoma de jengibre es muy rico en almidón (aproximadamente 60%). Contiene también lípidos, como triglicéridos, lecitinas y ácidos grasos libres, y vitaminas, especialmente vitamina C (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.5.5. Efectos farmacológicos y biomédicos

Entre los efectos farmacológicos presenta un potente antioxidante por los componentes: zingibereno, zingerona, shogaoles y gingeroles. Disminuye la peroxidación lipídica, disminuye la citotoxicidad inducida por A β 25-35, disminuye ROS, disminuye enzimas ASL, ALT, ALP y GGT, así como bilirrubina total e incrementa las enzimas antioxidantes (Parham y col., 2020). También presenta efecto antiinflamatorio y analgésico, inhibiendo COX y liberación de PG. Sus propiedades inmunomoduladoras radica en: activa las respuestas inmunes celulares, modula linfocitos inhibe proliferación de linfocitos T, disminuye el número total de linfocitos, inhibe la respuesta de hipersensibilidad tipo retardada, aumenta los leucocitos, es decir una actividad inmunoestimulante (Zhang y col., 2020). Los gingeroles del jengibre son potentes inhibidores del metabolismo del

AA (tanto COX-2 y LO reduciendo la biosíntesis de PGs y LTs). El extracto de jengibre inhibe la inducción de citocinas proinflamatorias en diferentes tipos de células (sinoviocitos y condrocitos), inhibe el factor de transcripción NF-KB (regulador de la expresión de genes proinflamatorios que codifican citocinas o enzimas COX-2 en otros). NF-KB se encuentra anormalmente activado en tejidos inflamados sinoviales. Y con respecto al efecto analgésico esta también dado por los gingeroles, son agonistas del receptor vanilloide (Dragos y col., 2017).

Se ha determinado actividad anticancerosa de *Zingiber officinale* especialmente por el 6-gingerol, teniendo una actividad: antiproliferativa, antitumoral, antiinflamatoria, invasivas (antiinvasiva dado por; 6-shogaol y 6-gingerol) y antiinflamatorias considerables, ejerciendo su acción a través de mediadores y vías de señalización celular entre ellas: Bax, Bcl2, p 38, MAPK, Nrf2, p 65, NF-KB, TNF , ERK I y II, SAPK, JNK, ROS, COX-2, caspasas 3, 9 y p 53 [74]. Quimiopreventivo, revierte el daño inducido por cisplatino en el vaciamiento gástrico, similar al ondansetrón, una acción antagonista del receptor 5 HT – 3 (Zhang y col., 2020).

Es antiviral, con especificidad ante el virus de la Influenza (Parham y col., 2020). El jengibre fresco, es eficaz contra la formación de placa inducida por virus sincitial respiratorio humano en el epitelio de las vías respiratorias al bloquear la adhesión e internalización viral (Barnes y col., 2007).

En SDRA y COVID-19, hay evidencia donde se redujo los niveles séricos de: IL-1, IL-6 y TNF . Se ha documentado mejora oxigenación (ventilación mecánica) y

el tiempo de permanencia en la unidad de cuidados intensivos (Silveira y col., 2020).

De manera general los responsables de la actividad farmacológica gastrointestinal atribuirse al 6-gingerol y sus compuestos análogos (Zhang y col., 2020).

A nivel gastrointestinal es un estimulante de la digestión, el rizoma estimula la secreción de saliva, jugo gástrico y estimula la actividad de la lipasa, disacaridasas, sucrasa y maltasa. Es colagoga por el 6 y 10 gingerol, que incrementa la secreción de bilis, aumenta el tono del músculo intestinal, es decir, activa el peristaltismo; estas actividades están relacionadas con el 6, 8 y 10 gingerol, así como el 6 sogaol. Disminuye la presión de la parte inferior del esófago, para disminuir la velocidad de contracción esofágica. Su otra actividad de importancia en este aparato es su actividad antiemética; el rizoma de jengibre por vía oral, acelera el vaciado gástrico y el tránsito intestinal. Los gingeroles 6, 8 y 10 actúan como antagonistas de receptores 5 HT-3 uniéndose a ellos por un punto distinto a la serotonina, además bloquean de forma no competitiva los receptores colinérgicos muscarínicos M3. La posible explicación de su actividad antiemética se ha propuesto diferentes mecanismos de acción que afectan a distintos tipos de receptores periféricos implicados en la contracción de la musculatura lisa del tracto gastrointestinal. No se descarta que pueda haber otros tipos de receptores involucrados como receptores de neurocinina (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

El jengibre tiene un efecto protector a varios niveles entre ellos: sistema gastrointestinal, nervioso, cardiovascular, piel, hepático y renal. Estos efectos protectores ser atribuidos a sus actividades antioxidantes y de eliminación de radicales libres y sus componentes activos involucrados son: gingeroles, shogaoles y otros compuestos fenólicos (Zhang y col., 2020).

Efecto neuroprotector, esta propiedad es por el componente; 6-sogaol. Mejora las células nerviosas dañadas, mejora la cognición-activando el NGF, la respuesta de quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), AMP cíclico y vía de señalización de unión de elementos (CREB). Disminuye la pérdida de células dopaminérgicas. Su actividad antineuroinflamatoria es debida por los componentes 10-gingerol y 6 gingerol (Zhang y col., 2020).

Efectos sobre el sistema cardiovascular: actividad inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina-1, reducción significativa de colesterol total, triglicéridos, lipoproteína-colesterol y LDL , reduce la zona de infarto del miocardio y lesión por isquemia del miocardio: efecto inotrópico positivo en la aurícula izquierda (dado por los componentes cardiotónicos: 6, 8 y 10 gingerol), mejora el tamaño del infarto por el componente 6-gingerol, los cambios histopatológicos y la miopatía en la lesión cardíaca, aumenta la frecuencia cardíaca, disminuye significativamente los niveles séricos de péptido natriurético cerebral, lactato deshidrogenasa y creatinin quinasa. Como última regulación inhibe la activación del receptor de angiotensina tipo II (Zhang y col., 2020).

Se sabe de la actividad antitrombótica ya que por sus componentes 6-gingerol y 6-shogaol tiene la propiedad de ser antiagregante plaquetario *in vitro* (Zhang y col., 2020).

Un efecto larvicida se ha visto por los componentes: 4-gingerol, 6-dehidrogingerdiona y 6-dihidrogingerdiona (Zhang y col., 2020).

Su efecto hipolipemiente y antiobesidad, disminuye el peso corporal por una dieta alta en grasas, aumenta la capacidad de resistencia al estimular la utilización de grasas, disminuye las concentraciones de leptina y niveles de insulina en plasma, reduce los niveles de glucosa-amilasa-lipasa plasmática y lípidos tisulares (Zhang y col., 2020).

Su acción antidiabética, tiene un efecto hipoglucemiante, mejorando los trastornos metabólicos, aumenta los niveles de insulina sérica, aumenta la sensibilidad a la insulina (mejorando la afinidad con el receptor), mejoran la captación de glucosa en el miocardio. Además, en la gastropatía diabética, disminuye la inducción de taquigastria en respuesta a la hiperglicemia aguda (Zhang y col., 2020).

Por sus efectos: hipoglicemiante e hipolipemiente puede contrarrestar al síndrome metabólico; por su acción de termogénesis, lipólisis, supresión de lipogénesis, inhibición de absorción de grasa intestinal y control de apetito (Zhang y col., 2020).

El jengibre tiene un efecto sobre la testosterona, al existir estrés oxidativo aumenta la producción de testosterona por un aumento en la hormona LH. Y por el incremento de CHOL en testículo por lo tanto reduce el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en testículos. Aumenta las enzimas antioxidantes, normalizando la glicemia, aumentando el flujo sanguíneo en testículo y peso de testículo, reciclando receptores en testículo (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

Entre los efectos biomédicos se encuentra: antitusivo y espectorante. Descompone la mucosidad, despeja las vías respiratorias (Silveira y col., 2020). Es antipirético. Estimulante de la corteza suprarrenal (adaptógeno) (Duraffourd y Lapraz, 2017). Antihepatitis, antialérgico y antihelmíntico (Zhang y col., 2020). Y también se ha comentado que muestra una actividad antimicrobiana (Barnes y col., 2007).

Dentro de la información tradicional o popular tiene efectos sobre: la tos, escalofríos, fiebre, vómito y mareo, así como malestar estomacal. Ampliamente utilizado en las industrias de alimentos (uno de los componentes más importantes de la cocina), bebidas y fragancias (Zhang y col., 2020).

3.14.5.6. Indicaciones

Indicado en afecciones respiratorias altas y bajas (asma, resfriado común, influenza, SDRA, SARS CoV-2). Fiebre. Tos. Trastornos espasmódicos del tracto gastrointestinal, úlcera gástrica y daño colónico. Secuelas posquirúrgicas. En embarazo (náuseas y vómito) primeras etapas del embarazo. Cinetosis. En procesos inflamatorios crónicos. Alteraciones del sistema osteomioarticular

(osteoartrosis, AR). En caso de dolor del tipo: dismenorrea primaria, migraña y dolor lumbar. Alteraciones del sistema nervioso: EA y EP. En síndrome metabólico y diabetes mellitus. (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.5.7. Efectos colaterales, adversos e idiosincráticos

Los relacionados con sus componentes farmacológicos en diferentes estudios clínicos han demostrado efectos adversos en un 1 a 10% de los participantes entre ellos figuran: ligeras molestias gástricas (eructos, dispepsia y náuseas), dolor de cabeza y somnolencia. A dosis altas, por vía oral, puede provocar ardor de estómago (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

Los relacionados con su acción terapéutica, considerar la posibilidad de que las preparaciones de jengibre interactúen con otros medicamentos administrados al mismo tiempo, con efectos similares u opuestos como, por ejemplo: anticoagulantes (tipo warfarina y fármacos afines). Ver Interacciones (Williamson y col., 2009).

Los idiosincráticos tenemos que en la aplicación tópica de preparados de jengibre puede provocar dermatitis de contacto en pacientes sensibles (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019). No se considera que la fototoxicidad sea de importancia (Barnes y col., 2007).

3.14.5.8. Interacciones

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que los preparados de jengibre interfieran con otros medicamentos administrados simultáneamente, en particular

los que tienen efectos similares u opuestos. Se ha informado de que el jengibre posee actividad cardiotónica y antiplaquetaria *in vitro* y actividad hipoglucemiante en estudios *in vivo*. Se ha informado de que un componente de la oleorresina, el 6-shogaol, afecta a la presión arterial (inicialmente disminuye y luego aumenta) *in vivo*. El significado clínico de estos resultados no está claro. Existen casos aislados en los que el jengibre aumenta la respuesta al tratamiento anticoagulante con warfarina y fármacos afines, pero un estudio controlado no confirmó una interacción. Un pequeño estudio mostró efectos antiplaquetarios del jengibre que eran sinérgicos con los de la nifedipina, pero es necesario confirmar cualquier efecto (Williamson y col., 2009).

Estudios han demostrado el efecto del jengibre en el metabolismo de fármacos mediado por enzimas del citocromo P450, que puede causar interferencia en el resultado de tratamiento de algunas drogas convencionales (Silveira y col., 2020).

El jengibre está catalogado por el Consejo de Europa como una fuente natural de aroma de alimentos. Se utiliza ampliamente en alimentos como especia, el jengibre ha sido catalogado como GRAS (Barnes y col., 2007).

3.14.5.9. Contraindicaciones y precauciones

Personas con alergias a las plantas de Zingiberaceae deben mantenerse alejadas del jengibre o sus componentes. Hipersensibilidad a componentes. El jengibre debe utilizarse con precaución en individuos que padezcan gastritis, úlcera péptica o reflujo gastroesofágico (Silveira y col., 2020).

El uso del jengibre está contraindicado en personas con cálculos biliares, irritación gástrica y tensión arterial alta (Silveira y col., 2020).

El jengibre tiene fama de ser abortivo y se ha documentado actividad uterina en una especie relacionada. Las dosis de jengibre que superan ampliamente las cantidades utilizadas en los alimentos no deben tomarse durante el embarazo o la lactancia (Barnes y col., 2007).

Se advierte a las mujeres que, al consumir grandes dosis de jengibre, cerca y durante el trabajo de parto, se podría aumentar la posibilidad de hemorragia posparto (Silveira y col., 2020).

Se debe realizar estudios a largo plazo para evaluar la seguridad del jengibre en mujeres embarazadas en diversos entornos, con un gran número de muestras de sujetos y una serie de dosis en ensayos clínicos doble ciego (Zhang y col., 2020).

3.14.5.10. Uso en poblaciones específicas

Estudios clínicos en la mayoría ensayos aleatorizados encontraron beneficios con el jengibre para mejorar las náuseas y vómitos durante el embarazo. Los análogos del gingerol (gingeroles, shogaoles, paradol y zingerone-responsables de la sensación picante y cálida en la boca, más abundantes en jengibre fresco) es el constituyente principal de los efectos antieméticos del jengibre. La aplicación de jengibre durante el embarazo no parece aumentar el riesgo de malformaciones congénitas, muerte fetal y parto prematuro. Datos actuales

sugieren que el jengibre es eficaz en el tratamiento de las náuseas y vómitos en el primer trimestre del embarazo (Zhang y col., 2020).

3.14.5.11. Toxicidad y tratamiento

El extracto de jengibre, es un agente seguro con pocos efectos secundarios y es adecuado para la administración a largo plazo (Zhang y col., 2020).

Se ha visto que el extracto de etanol de jengibre tiene efecto protector contra aflatoxina B1 inducida por hepatotoxicidad, dado por sus componentes: fenólicos 6 gingerol y 6 shogaol, este efecto hepatoprotector es básicamente relacionado a su propiedad antioxidante (Zhang y col., 2020).

El DCFS, es un importante hepatotóxico y una sobredosis puede causar hepatotoxicidad severa en humanos, el 10-gingerol revierte el daño hepático agudo inducido por DCFS (Zhang y col., 2020).

Por otra parte, se afirma que el aceite de jengibre es de baja toxicidad (Barnes y col., 2007).

Otro estudio, menciona una dualidad con respecto a la seguridad y toxicidad. Que existe una falta de seguridad clínica y datos de toxicidad para el jengibre y una mayor investigación de estos puntos son preponderantes (Barnes y col., 2007).

Posología recomendada por la ESCOP:

Profilaxis de cinetosis (niños mayores de 6 años y adultos) dosis única, 30 minutos antes de viajar, en sintomatología persistente cada 24 horas dependiendo de su gravedad.

En náuseas y vómito del embarazo, dosis cada 24 horas, en dosis divididas, por 1 a 5 días.

Posología recomendada por la EMA:

Profilaxis de cinetosis (niños mayores de 6 años y adultos, uso bien establecido) dosis única 30 minutos antes de viajar.

Uso tradicional:

Síntomas asociados a cinetosis (adolescentes, adultos y ancianos) dosis única media hora antes de iniciar el viaje.

Trastornos digestivos (adultos y ancianos) dosis tres veces al día. Si los síntomas persisten más de 5 días en el caso de la cinetosis o más de 2 semanas en el caso de los trastornos digestivos debe ser revalorado el paciente (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

Niños de 6 a 12 años: 250 a 500 mg. Dosis única media hora antes del viaje.

3.14.5.12. Dosificación y administración

El jengibre lo podemos tener en las siguientes presentaciones: cápsulas de jengibre, tintura de jengibre, jengibre en polvo y AE el cual se ha estandarizado

para contener un mínimo de 15 mL/kg con respecto a droga seca (Williamson y col., 2009).

Dosis altas (12 a 14 g) de jengibre pueden aumentar los efectos de terapia anticoagulante (Silveira y col., 2020).

Rizoma en polvo 0.25 a 1 g, tres veces al día (Barnes y col., 2007).

Tintura 1.5 a 3 mL (1:5) tres veces al día, 1.7 a 5 mL al día (Barnes y col., 2007).

Posología recomendada por la ESCOP:

Profilaxis de cinetosis (niños mayores de 6 años y adultos) 0.5 a 2 g polvo de droga, en sintomatología persistente 0.2 a 0.4 g. Vía oral.

En náuseas y vómito del embarazo, 75 mg a 2 gr. Vía oral.

Posología recomendada por la EMA:

Profilaxis de cinetosis (niños mayores de 6 años y adultos, uso bien establecido) 0.5 a 2 g polvo de droga, en sintomatología persistente 0.5 a 2 g. Vía oral.

Uso tradicional:

Síntomas asociados a cinetosis (adolescentes, adultos y ancianos) 750 mg. Vía oral.

Niños de 6 a 12 años: 250 a 500 mg. Vía oral.

Trastornos digestivos (adultos y ancianos) 180 mg. Vía oral (Vanaclocha y Cañigüeral, 2019).

3.14.5.13. Uso combinado con otros fitomedicamentos

El uso de AE de cítricos evidencio en este estudio tiene un efecto antibacterial y antiinflamatorio, una mezcla de $MgCl_2$ y AE de cítricos aumento de manera notoria la inhibición de crecimiento de bacterias (Mizrahi y col., 2006).

Existen ciertas combinaciones en el mercado: Cápsulas con: extracto de jengibre, piridoxina y lecitina de soya, es un suplemento alimenticio que complementa la ingesta diaria de estos componentes, usado en la hiperémesis gravídica-(Vonille)

Tableta con: extracto seco de rizoma de *Zingiber officinale*, estandarizado al 10% de gingeroles equivalente a 50 mg del extracto seco, utilizado como antiemético auxiliar para la prevención de la náusea y los síntomas relacionados al vómito, tales como dispepsia, sensación de plenitud, flatulencia, pérdida temporal de apetito, así como en caso de cinetosis-(ZynGuaka). Cápsulas con: *Camellia sinensis*, *Zingiber officinalis*, clorofila y carbón activado, es un suplemento alimenticio que se puede utilizar para indisposiciones alimenticias; flatos, diarrea, cólicos y halitosis-(Carbovita).

3.14.6. *Cloruro de magnesio*

3.14.6.1. Nombre científico. *Cloruro de magnesio*

3.14.6.2. **Nombres comunes.** Dicloruro de magnesio, $MgCl_2$, magnesium chloride (ingl.).

3.14.6.3. **Parte utilizada en terapéutica.** El cloruro de magnesio puede extraerse de salmueras o del agua del mar y es una gran fuente de magnesio, obtenido por electrólisis. También se puede fabricar a partir de carbonato de Mg. Muchos métodos se han informado para la síntesis de cloruro de magnesio anhidro (Daloe y Behbahani, 2019).



3.14.6.4. **Química.**

Compuesto mineral iónico a base de cloro cargado negativamente y magnesio cargado positivamente. El $MgCl_2$ es un compuesto inorgánico incluyendo un magnesio y dos iones de cloruro. El Mg es un elemento necesario para la vida y se encuentra en todos los organismos (Daloe y Behbahani, 2019).

Sustancia incolora en escamas o cristales deliquescentes, se emplea para restituir electrolitos y como necesidad farmacéutica (Dorland. 1992).

Los diversos cationes juegan un papel importante funciones como cofactores enzimáticos, como moléculas de señalización y en estabilizar los componentes celulares. El cloruro de magnesio en química orgánica y bioquímica es considerado un reactivo versátil como catalizador ácido de Lewis en una variedad de transformaciones orgánicas, incluida la síntesis de compuestos heterocíclicos,

la protección de grupos funcionales, reacción de condensación (Daloee y Behbahani, 2019).

3.14.6.5. Efectos farmacológicos y biomédicos

El magnesio es un elemento esencial para la salud. Constituye un papel muy importante en las funciones neurofisiológicas, musculares y cardíacas, actuando sobre la fatiga, la tensión arterial y control de la glucemia (Ferrante y col., 2021).

El Mg regula la actividad de más de 350 enzimas. Ejemplos de ello es un modulador de la función del SNC y cardiovascular (Kharitonova y col., 2015).

El $MgCl_2$ no solo es un cofactor para la síntesis de adenosina trifosfato, polifosfatos como ADN y ARN, y enzimas metabólicas, también constituye un papel intracelular en la señalización. El Mg funciona como un segundo mensajero intracelular, acopla la activación del receptor de la superficie celular a los efectores intracelulares (Am.J. Obstet.Gynecol. 2013; Feske y col., 2015).

La deficiencia de magnesio se ha relacionado con varias alteraciones bioquímicas, neuroquímicas y moleculares que derivan trastornos: neurológicos, disfunciones neuromusculares como: la conducta, hiperexcitabilidad, depresión, tetania, problemas cardíacos, arritmias, debilidad muscular, temblores, aumento de estrés, ataxia, ansiedad, irritabilidad, memoria y comportamientos psicóticos (Sadir y col., 2019).

El paso de magnesio del compartimiento intracelular al extracelular se realiza de manera lenta, durante varias semanas (Pérez y col., 2009).

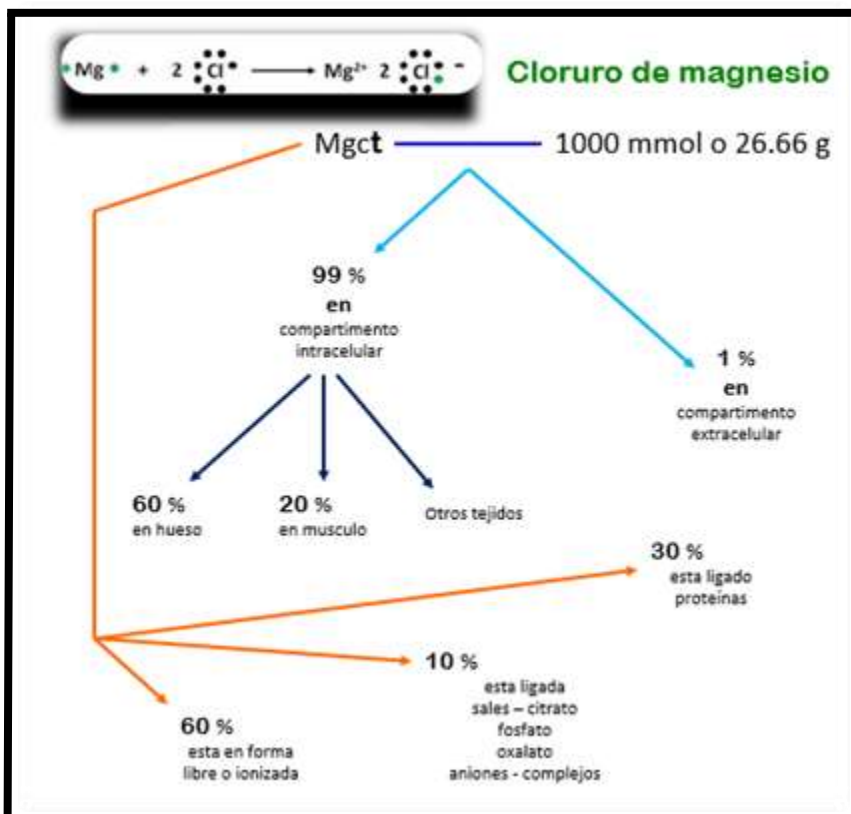


Figura 30. Diagrama. Concentración iónica del Mg en el organismo

Fuente: (Rawn, 1989; Pérez y col., 2009). Imagen modificada por el Autor

Abreviaturas: **Mgct** – magnesio corporal total.

La concentración de magnesio en el plasma como se muestra en la (Figura 30), es mantenida en un estrecho rango comprendido entre 1.7-2.2 mg/dL (0.75-0.95 mmol/L o 1.5-1.9 mEq/L).

La homeostasis del magnesio depende del equilibrio entre su absorción intestinal y su excreción renal. La hipomagnesemia se define como una concentración plasmática de magnesio menor de 1,7 mg/dL (menor 0.75 mmol/L o menor 1.5 mEq/L) (Pérez y col., 2009).

El requerimiento diario de magnesio elemental es 0.15 a 0.20 mmol/kg. Sólo el 50% del magnesio de la dieta es absorbido en el tracto gastrointestinal, primariamente en el yeyuno proximal y subsecuentemente en el íleo. Alrededor de 40 mg/día de magnesio son también secretados en el intestino y, de ellos, sólo 20 mg son reabsorbidos en el colon y en el recto (Pérez y col., 2009).

La absorción de magnesio en el íleo se produce mediante dos procesos. El primero es un proceso activo y saturable, que constituye la ruta principal de transporte de magnesio, este se realiza a través del canal de magnesio TRPM6 (transient receptor potential melastatin). Un segundo mecanismo, que es pasivo y no saturable, se realiza a través de la ruta paracelular (Pérez y col., 2009).

Entre los efectos farmacológicos se encuentran:

Efecto antiinflamatorio. Al existir una deficiencia de magnesio se activa una vía compleja que contribuye a la disfunción endotelial y aterogénesis. La disfunción endotelial inicia una respuesta inflamatoria por procesos reguladores dependientes de NF-KB. La IL-6 regula la inducción de la PCR transcripcional en hepatocitos que regula el aumento de VCAM-1 a través de la activación de NF-KB (Kharitonova y col., 2015).

Cascadas inflamatorias desencadenan el aumento de la expresión de iNOS.

Un efecto cardiovascular fisiológico es bloquear los receptores de N-metil-aspartato, así como los canales de calcio, modulando parte de la función del SNC y cardiovascular (Kharitonova y col., 2015).

El nitrito es fundamental en la homeostasis vascular y la función cardíaca como fuente importante de NO y como moléculas de señalización.

De manera fisiológica el endotelio produce y libera a la endotelina-1 a la circulación teniendo efectos sobre los vasos sanguíneos: vasoconstricción profunda, acciones proinflamatorias, acciones mitógenas, efecto proliferativo, estimulación y formación de radicales libres y en la activación plaquetaria (Kharitonova y col., 2015).

La endotelina-1 se considera un biomarcador para evaluar la intensidad de la disfunción endotelial cuando hay deficiencia de magnesio en animales y humanos.

La administración de magnesio, aumenta la concentración de iones de magnesio, mejora la dilatación mediada por flujo dependiente del endotelio post isquémico. Mejora la dilatación dependiente e independiente del endotelio. Beneficia la microvasculatura al ser potenciada la vía del NO (Kharitonova y col., 2015).



Figura 31. Compuesto de Mg que inciden en la inflamación sistémica y endotelio.

Imagen modificada por el Autor

Abreviaturas: Mg – magnesio.

Se realizó un estudio en ratas, donde se comparó los efectos de los compuestos de magnesio disponibles (**Figura 31**), sobre la inflamación sistémica y disfunción endotelial en ratas alimentadas con una dieta baja en magnesio durante 74 días donde se observaron los siguientes cambios:

La deficiencia de Mg en el día 60 se observó: la producción de ET-1, la concentración de ET-1 aumento en un 80%, una disminución de Mg en plasma y eritrocitos. Caída pronunciada de concentraciones de eNOS en el día 74 en un 3.4 veces menor que el grupo control. También se observó una elevación de un 32% en niveles séricos de NO al día 74 en comparación con controles (Kharitonova y col., 2015).

El aumento del proceso inflamatorio se reflejó en: aumento de IL-6 en un 86.9 % al día 74, en el TNF se aumentó en un 35 %, un aumento de VCAM-1 en un 38.86 %, la PCR se aumentó en un 29.5% y la ET-1 sus concentraciones también se aumentaron (Kharitonova y col., 2015).

Se restauró la concentración de magnesio en plasma y eritrocitos, siendo más eficaz el cloruro de magnesio que el sulfato de magnesio, pudiendo ser la diferencia en su estructura cristalina.

Los niveles patológicamente aumentados de la endotelina-1 no son revertidos con la suplementación de sulfato de magnesio. El ClMg_2 revirtió completamente la concentración de endotelina-1 a valores normales. El resto de los compuestos de magnesio lo revierten, pero parcialmente (Kharitonova y col., 2015).

La vasoconstricción arteriolar inducida por epinefrina y BaCl_2 se atenuó por la infusión IV de compuestos de magnesio: ClMg_2 , clorhidrato de aspartato de Mg y acetato de Mg (Kharitonova y col., 2015).

Los niveles de marcadores proinflamatorios se observaron que las concentraciones de IL-6 eran menores en ClMg_2 que en sulfato de magnesio. Las concentraciones de TNF disminuyeron significativamente con todos los compuestos excepto sulfato de Mg. Y las concentraciones de VCAM-1 y PCR disminuyeron con los compuestos orgánicos como los inorgánicos de Mg (Kharitonova y col., 2015).

La suplementación con Mg redujo las concentraciones de endotelina-1, excepto el sulfato de Mg tuvo concentraciones mayores de endotelina-1.

La concentración de eNOS tuvo un aumento con la suplementación con Mg, restaurando de manera más eficaz con Mg N-acetil-taurato (Kharitonova y col., 2015).

Con semanas de tratamiento con suplementación de Mg se evidenció la capacidad de la pared vascular para efectuar una vasodilatación adecuada dependiente del endotelio (Kharitonova y col., 2015).

La relación de vasodilatación dependiente del endotelio comparado con el independiente del endotelio fue beneficiada con el suplemento Mg L-aspartato reduciendo la ED/EIVR a concentraciones iniciales, los otros compuestos disminuyeron de manera significativa (Kharitonova y col., 2015).

La disminución en citocinas proinflamatorias: IL-6 en un 39 y 40 % respectivamente se observó en respuesta a: Mg L-aspartato y CIMg₂.

TNF más pronunciada con la suplementación con L aspartato de Mg y CIMg₂ en un 30% ambos (Kharitonova y col., 2015).

La suplementación con compuestos de Mg redujo la concentración de VCAM-1 en un promedio de 19-20 % y el sulfato de Mg fue el menos eficaz en un 13.9%.

Se concluyó que todos los compuestos de magnesio mejoran la disfunción endotelial e inflamación por deficiencia de magnesio (Kharitonova y col., 2015).

Estudios recientes han demostrado que el sodio, potasio y el magnesio pueden modular el estrés oxidativo, la inflamación, alterar el SNA e inducir disfunción de las respuestas inmunes innatas y adaptativas, además de su acción sobre el sistema renina angiotensina aldosterona (Narasimha. 2021; Feske y col., 2015).

La alta ingesta de sal mejora la generación de células TH-17, estas secretan mayores cantidades de IL-17. Lo cual suprime la producción de lípidos bioactivos antiinflamatorios (Narasimha. 2021).

Este desequilibrio entre IL-17 y TH-17 con un aumento de estos, más una disminución de lípidos bioactivos antiinflamatorios; tienen injerencia sobre un control regulatorio negativo sobre IL-6 y TNF , dando como resultado un aumento en la producción de estas moléculas proinflamatorias induciendo a la producción de especies reactivas de oxígeno, reduciendo la generación de óxido nítrico y potenciando la actividad simpática. Estos eventos dan como resultado un aumento de la resistencia a la insulina y el desarrollo subsecuente de HAS y DM (Narasimha. 2021).

La PGE1, PGI2, LXA4, resolvinas, protectinas, maresinas y NO son vasodilatadores y son lípidos bioactivos antiinflamatorios. Una disminución en su producción y su acción da como resultado un aumento de la resistencia vascular periférica y desarrollo de HAS (Narasimha. 2021).

El aumento en la producción de células TH-17 humanas origina una regulación positiva de citocinas proinflamatorias (GM-CSF, TNF y IL-2) esto a su vez activando la p38, la vía MAPK, la quinasa 1 sérica y glucocorticoides. Lo cual desarrolla eventos inflamatorios sistémicos de bajo grado como los observados en la HAS y DM (Narasimha. 2021).

Por otro lado, el aumento de la ingesta de sal induce SGK1 la expresión promueve la expresión de IL-23R que mejora la diferenciación celular de TH-17 y acelera el desarrollo de eventos inflamatorios. Pudiendo ser suprimidos por la suplementación de potasio (Narasimha. 2021).

En pacientes con enfermedades crónicas tienen una mayor expresión de niveles de NADPH oxidasa y MnSOD en células mononucleares (Narasimha. 2021).

El sodio y potasio influyen en el metabolismo de los AGE, el sodio aumenta y el potasio disminuye las concentraciones de angiotensina II.

Al aumentar la formación de angiotensina II, aumenta la generación de ROS que inactiva las desaturasas, disminuyendo la formación de sus metabolitos de cadena larga (GLA, DGLA, AA, EPA y DHA) algunos de ellos son precursores de lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas (Narasimha. 2021).

El sodio inhibe la actividad de las desaturasas y el potasio las mejora.

El Mg es un cofactor esencial para la actividad normal fisiológica de las desaturasas, necesarias para la conversión de ácidos grasos esenciales dietéticos de cadena larga (ácidos linoleico y linolénico) a sus respectivos

metabolitos que tienen acciones importantes en la patología de la HAS y DM tipo 2 (Narasimha. 2021). (Figura 32)

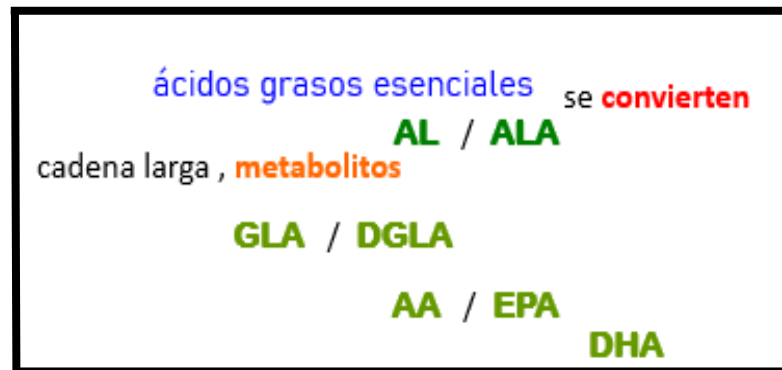


Figura 32. Metabolismo de los AGE.

Imagen modificada por el Autor

Abreviaturas: **AL** – ácido linoleico, **ALA** – ácido A linolénico, **GLA** – ácido gamma linolénico, **DGLA** – ácido dihomogamma linolénico, **AA** – ácido araquidónico, **EPA** – ácido eicosapentaenoico, **DHA** – ácido docosahexaenoico, **AGE** – ácidos grasos esenciales.

Precusores de prostaglandinas proinflamatorias y antiinflamatorias, tromboxanos, leucotrienos, lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas (Narasimha. 2021).

El sodio mejora la función de: PG, TX y LT. Bloquean la formación de lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas. Inhibiendo la generación de AA, EPA y DHA. El potasio muestra acciones opuestas (Narasimha. 2021).

Recordando, el potasio existe de manera intracelular en un 98% y en un 2 % extracelular, regula la función de células T. El aumento de concentraciones intracelulares de potasio suprime la función de células T al inhibir Akt y proteína quinasa mTOR (Narasimha. 2021).

El sodio promueve obesidad, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, al existir un aumento de células TH-17 y aumento en la producción de citocinas IL-17. **(Figura 33)**

Esto explica por qué el consumo de sal conduce a un estado proinflamatorio y desarrollo de HAS y DM (Narasimha. 2021). **(Figura 33)**

Manteniendo el equilibrio entre sodio y potasio en la membrana celular es fundamental para la función de células T, en células endoteliales para prevenir producción inapropiada de citocinas proinflamatorias (Narasimha. 2021).

La ingesta dietética de sal y potasio modulan GM CSF, TNF , y la producción de IL-2 e IL-17 (Narasimha. 2021). **(Figura 33)**

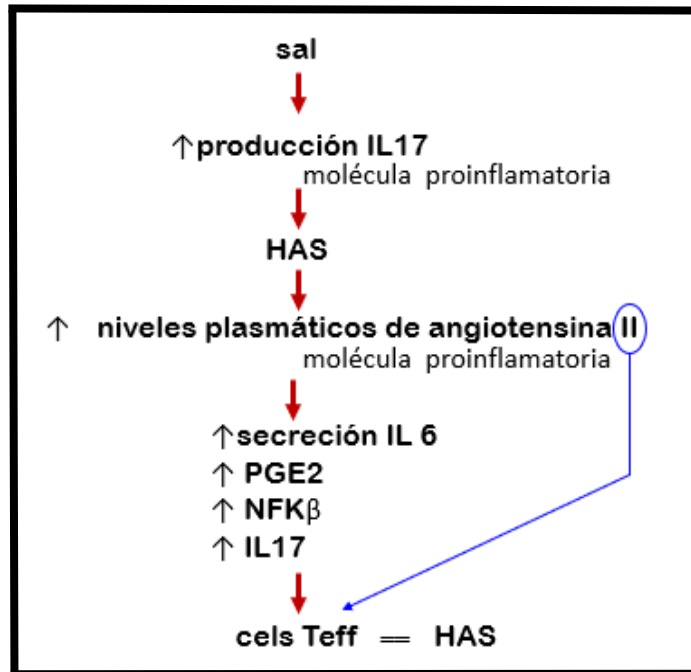


Figura 33. Efectos de la ingesta de sal en la HAS.

Imagen diseñada por el Autor

Abreviaturas: ↑ – aumento, IL – interleucinas (6,17), PG – prostaglandinas (E2), NFKβ – factor nuclear kappa beta, HAS – hipertensión arterial sistémica, cels Teff – células T efectoras.

Por debajo de lo normal, condiciones fisiológicas, las células T reguladoras suprimen los linfocitos Teff (Narasimha. 2021).

La HAS inducida por angiotensina se debe por la acción proinflamatoria mediada por células Teff, ser revertida o prevenida por células Treg que tienen acciones antiinflamatorias (Narasimha. 2021).

Existe una estrecha relación entre las células B y T en la regulación de la respuesta inmune (Narasimha. 2021).

AGE y sus metabolitos tienen un papel regulador en la generación y acción de las células T y B (Narasimha. 2021).

Aquellos pacientes que no tienen HAS sensibles a sal tener otras anomalías entre ellas:

- Disminución en la ingesta de potasio, Mg y calcio
- Disminución en la formación de metabolitos de EFA: GLA, AA, EPA, y DHA, lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas.

Estas anomalías conducir a una mayor formación de IL-17 secundaria a la ausencia de control de retroalimentación negativa ejercida por el potasio, magnesio, AGE y sus metabolitos. Conduciendo a una mayor generación de IL-17 por células endoteliales e inmunocitos que conducen al inicio de HAS (Narasimha. 2021).

Los AGE juega un papel importante en la génesis de las enfermedades crónico-degenerativas; HAS y DM (Narasimha. 2021).

Los ácidos grasos esenciales: ácido linoleico y ácido linolénico. Esenciales para supervivencia de los seres humanos, estos son necesarios para la integridad de piel, función inmunológica normal e inflamación (Narasimha. 2021). (Figura 34)

AGE están presentes en casi todos los alimentos que consumimos. AGE precursores de compuestos pro y antiinflamatorios, papel significativo en: inflamación, cicatrización de heridas, respuesta y protección del cuerpo de diversas bacterias, infecciones víricas, micóticas y parasitarias (Narasimha. 2021). (Figura 34)

Los AGE son un componente importante de la célula, membrana y regula la fluidez de la membrana celular.

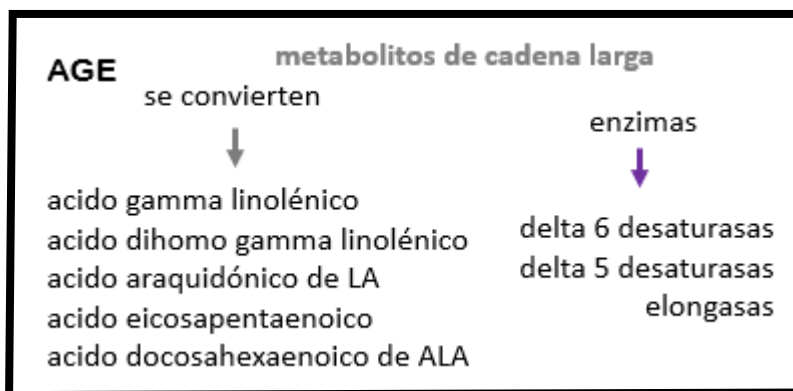


Figura 34. Biosíntesis de metabolismo de AGE.

Imagen diseñada por el Autor

Abreviaturas: **LA** – ácido linoleico, **ALA** – ácido A linolénico, **AGE** – ácidos grasos esenciales.

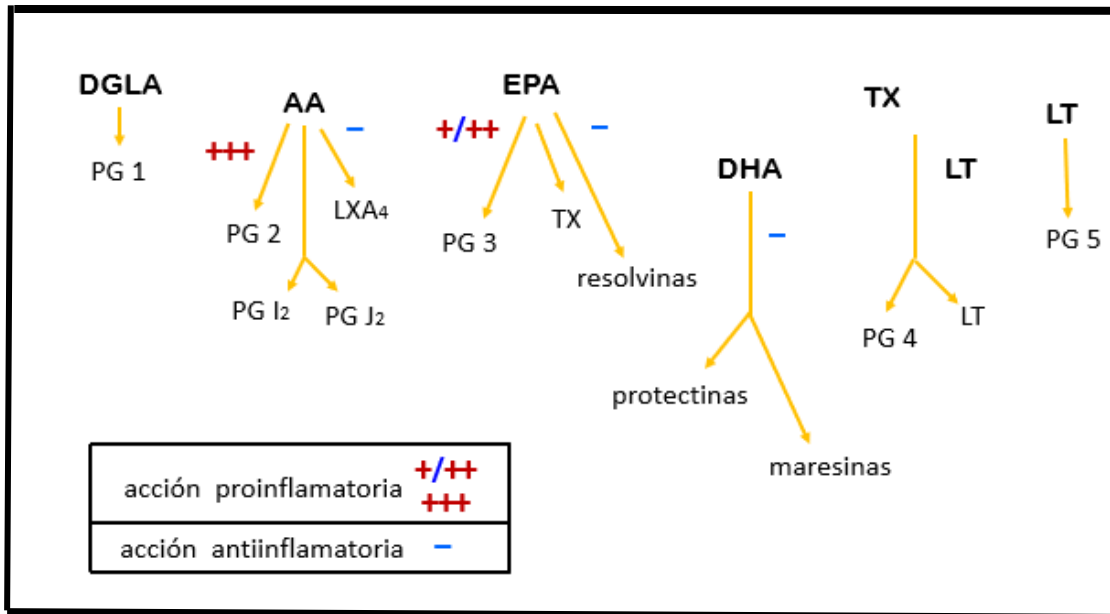


Figura 35. Modulación anti – inflamatoria de metabolitos de AGE.

Imagen diseñada por el Autor

Abreviaturas: **DGLA** – ácido dihomo gamma linoléico, **PG(s)** – prostaglandinas, **AA** – ácido araquidónico, **LXA4** – lipoxina, **EPA** – ácido eicosapentaenoico, **DHA** – ácido docosahexaenoico, **TX** – tromboxano, **LT** – leucotrienos, **+ / ++** - capacidad inflamatoria leve a moderada, **+++** - capacidad inflamatoria fuerte.

La acción de AGE y sus metabolitos (**Figura 35**): modulan la secreción y acción de citocinas, genera ROS y modula la función de células T (Narasimha. 2021).

Mientras que: PG, TX, LT, LXA4, resolvinas, protectinas y maresinas dentro de sus funciones están: modulan tono vascular, regulan secreción de insulina, modulan acciones de leucocitos, macrófagos, monocitos y células T y B (Narasimha. 2021).

Por diferentes estímulos los linfocitos T se pueden diferenciar y existir tres subconjuntos:

Células TH-1, produce IFN_{γ} . Células TH-2, produce IL-4, IL-13 e IL-25. Células TH-17, producen IL-17, IL-21 e IL-22 tanto $TGF\beta$, IL-6, IL-21, IL-23 e IL-1 β tienen un papel en la formación de células TH-17 (Narasimha. 2021).

Altas concentraciones de $TGF\beta$ inhibe la expresión de IL-22 inducida por IL-6. Una combinación de $TGF\beta$ más IL-6 induce la generación de IL-17 por las células TH-17. La producción de IL-22 por las células TH-17 necesita la cooperación de IL-23 (Narasimha. 2021).

La IL-17 secretada por TH-17 en respuesta a la estimulación por IL-23. La IL-17 estimula la inducción de quimiocinas, por tal motivo reclutan monocitos, neutrófilos en el sitio de inflamación. La IL-17 actúa junto con TNF e IL-1, las cuales juegan un papel crítico en enfermedades autoinmunes, respuestas alérgicas. IL-17 mejora la producción de: IL-6, GCSF, GM-CSF, IL-1 β , $TGF\beta$, TNF, quimiocinas (IL-8, GRO, MCP1) PGE2 por macrófagos y otras células. TH-17 necesario para la protección contra Gram positivos y hongos. El desarrollo de TH-17 es regulado por la transcripción por el factor y receptor ROR- γ , $TGF\beta$ y IL-6 (Narasimha. 2021).

Las células Treg y células TH-17 tienen una relación recíproca:

La IL-2 un factor de crecimiento para células Treg, inhibe la generación de células TH-17. Las cuales conducen al desarrollo de enfermedades inflamatorias. Que

pueden ser suprimidas por células: Treg, IL-4, IL-25, IL-27, INF_{γ} , inhiben expansión de TH-17 (Narasimha. 2021).

Los PUFA (EPA y DHA) más lipoxinas, resolvinas, protectinas, maresinas. Inhiben IL-23 e IL-17.

Los AGE y sus metabolitos. Regulan y previenen la HAS, o restauran IL-17, equilibran Treg, disminuyen la formación de angiotensina II (**Figura 36**) suprimen la expresión de receptores de angiotensina II (Narasimha. 2021).

Los GLA, DGLA, AA, EPA y DHA pueden prevenir el desarrollo de DM. En animales de experimentación. De estos el AA era el más potente en la prevención de DM debido a su conversión a LXA4. Las resolvinas y protectinas tienen acciones antidiabéticas (**Figura 37**) (Narasimha. 2021).

PGE 2 deriva de AA. Induce la expresión de IL-23R en células TCD4 vírgenes.

TXA4 deriva del AA, es una molécula proinflamatoria. Facilita producción de IL-17 a partir de células T V₄ Y γ .

Lipoxinas, resolvinas, protectinas, maresinas, suprimen la producción de IL-17 e IL-23 (Narasimha. 2021).

La PGE 2 y TXA4 estimulan la producción de IL-17 e IL-23 (Narasimha. 2021).

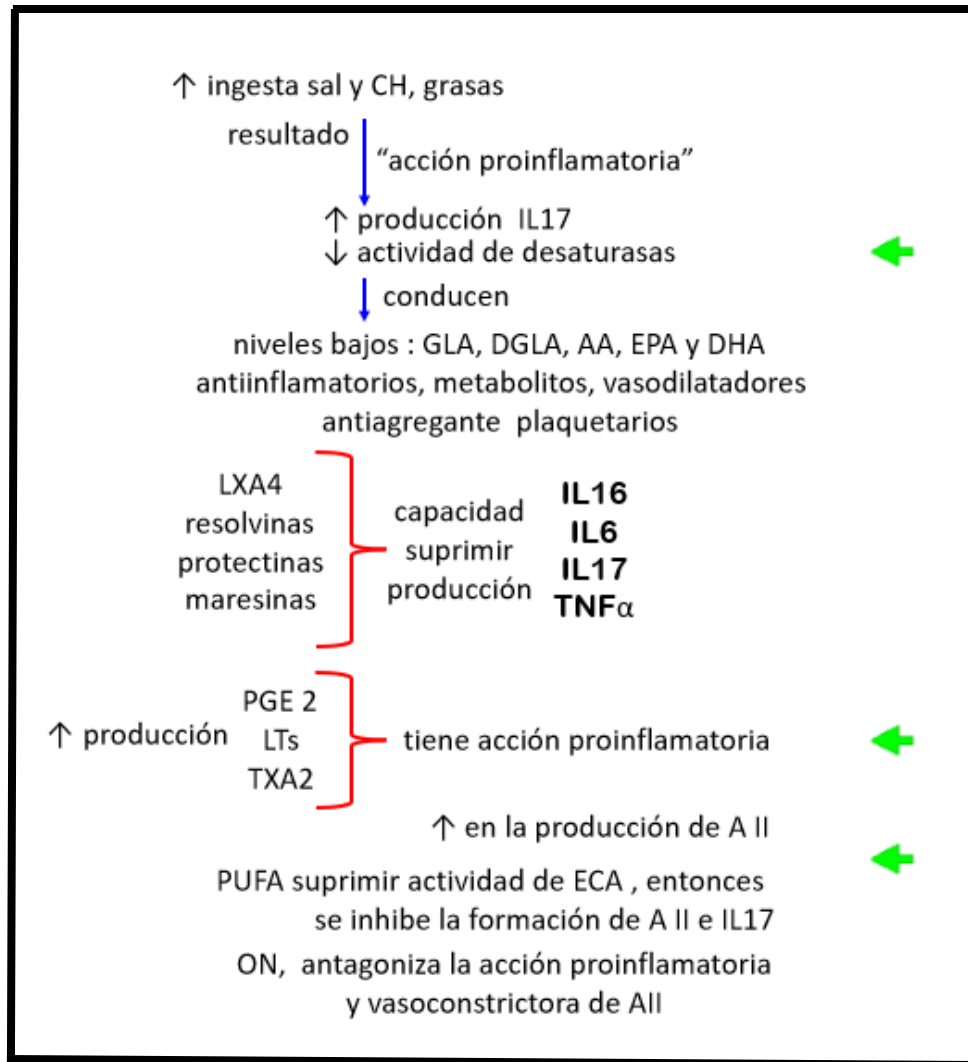


Figura 36. Mecanismos FSPT de AGE – citocinas en Enfermedades crónico-degenerativas. Primer parte.

Imagen diseñada por el Autor

Abreviaturas: ↑ – aumento, CH – carbohidratos, ↓ – disminuye, GLA – ácido gamma linolénico, DGLA – ácido dihomo gamma linolénico, AA – ácido araquidónico, EPA – ácido eicosapentaenoico, DHA – ácido docosahexaenoico, LXA4 – lipoxina, IL – interleucinas (6,16 y 17), TNF α – factor de necrosis tumoral alfa, PG – prostaglandinas (E2), LTs – leucotrienos, TXA2 – tromboxano A2, PUFA – ácidos grasos poliinsaturados, A II – angiotensina II, ON – óxido nítrico.

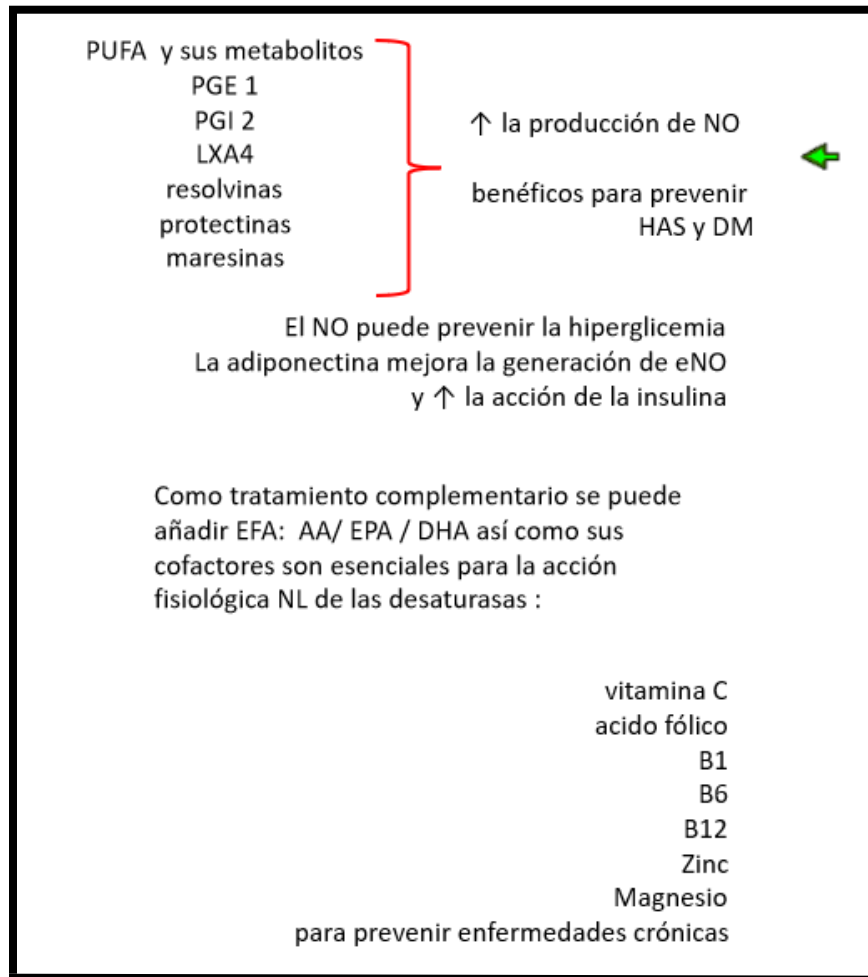


Figura 37. Mecanismos FSPT de AGE – citocinas en Enfermedades crónico-degenerativas. Segunda parte.

Imagen diseñada por el Autor

Abreviaturas: **PUFA** – ácidos grasos poliinsaturados, **PG** – prostaglandinas (E1 y 2), **LXA4** – lipoxina, **↑** – aumento, **NO** – óxido nítrico, **HAS** – hipertensión arterial sistémica, **DM** – diabetes mellitus, **eNO** – óxido nítrico sintasa, **EFA** – ácidos grasos esenciales, **AA** – ácido araquidónico, **EPA** – ácido eicosapentaenoico, **DHA** – ácido docosahexaenoico, **NL** – normal, **B** – (vitaminas B 1, 6 y 12).

Las células T reguladoras y expresión de FOXP3, se necesitan para células T reguladoras naturales. Células T reguladoras naturales más TGF β y ácido retinoico se necesitan para células T reguladoras inducidas. El ROR γ t, es el factor de transcripción de células TH-17. Este factor ROR γ t es inducido por TGF β . Vinculando así la diferenciación de Treg y linajes de TH-17. FOXP3 puede inhibir la función de ROR γ t e impulsar la diferenciación de Treg. Cuando la célula recibe una señal de IL-6, la función de FOXP3 se inhibe e induce la vía de diferenciación. El equilibrio entre la función de FOXP3 y ROR γ t determina el destino de células TCD4 y tipo de respuesta inmune que se genera. La PGE 2, LT y otros lípidos bioactivos regulan la expresión de FOXP3, de esta forma regulando y controlando la generación de células TH-17 y Treg así modulando el proceso inflamatorio (Narasimha. 2021).

Efecto protector ya que el MgCl₂ administrado durante la gestación disminuyó la incidencia de restricción del crecimiento intrauterino. Como ya se vio con anterioridad al existir restricciones de magnesio existen alteraciones en los AGE y alterarían este binomio. De manera específica la deficiencia de Mg perturba el metabolismo de AGE y disminuye los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana celular. Estos ácidos benefician la generación de óxido nítrico, regula el tono arterial a través del fosfatidilinositol 3 quinasa, e inhibe la síntesis de citocinas IL-6 y TNF. Al haber el aumento de ácidos grasos poliinsaturados, eNO y la supresión de la generación inapropiada de IL-6 y TNF de tal manera que previene restricción del crecimiento intrauterino, DM, mejora la resistencia a la insulina, hiperlipidemia y posiblemente preeclampsia. Se postula que tanto el Mg

extracelular como intracelular afectan los procesos celulares que regula la proliferación y la migración, así como la inflamación y angiogénesis (Am.J. Obstet.Gynecol.2013).

Efecto antioxidante. El Mg tiene antioxidantes potenciales. El tratamiento con Mg disminuye la LPO y aumenta enzimas antioxidantes en plasma, hígado y cerebro. Está relacionado con su actividad antagónica hacia los receptores NMDA (Sadir y col., 2019).

Mg modula el equilibrio tanto de oxidantes como de antioxidantes y eleva los compuestos para disminuir la LPO en plasma cerebral (Sadir y col., 2019).

El Mg en todas sus formas: $MgCl_2$, $MgSO_4$, así como MgT disminuye la LPO cerebral en ratas. La deficiencia de Mg con exceso de Ca y los niveles de glutamato aumentan la carga oxidativa responsable de diversas discapacidades cerebrales, incluidas Depresión y pérdida de Memoria (Sadir y col., 2019).

La suplementación con Mg eleva el magnesio cerebral con la administración prolongada (Sadir y col., 2019).

El aumento de niveles de Mg en el cerebro conlleva a un aumento de la señalización de receptores NMDA y la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro. Mejorando así la plasticidad sináptica, responsable para mejorar aprendizaje y memoria. Una forma de Mg novedoso, sintético, con biodisponibilidad máxima en cerebro; el L treonato de magnesio. El MgT produce efectos beneficiosos significativos en el comportamiento, en la memoria y la

Depresión. Mejorando de manera notoria en la neurotransmisión colinérgica y estado antioxidante (Sadir y col., 2019).

La mejora de los niveles de ACh cerebral por la inhibición de la AChE puede fortalecer el proceso de aprendizaje y memoria y su implicación positiva en el trastorno neurodegenerativo (Sadir y col., 2019).

El MgT es importante en el mantenimiento de niveles sinápticos de ACh al inhibir su catalizador AChE (Sadir y col., 2019).

Trastornos de la memoria asociados a una disfunción colinérgica relacionada con la edad. Los trastornos de la memoria se han visto están asociados con la Depresión (Sadir y col., 2019).

La acetilcolina, neurotransmisor que estimula neuronas colinérgicas, que es fundamental en el proceso de la memoria (Sadir y col., 2019).

El sistema colinérgico implicado en el proceso de aprendizaje y memoria. La acetilcolinesterasa es una enzima que se encuentra en las neuronas colinérgicas, cataliza la descomposición de ACh en acetato y colina. La AChE es un biomarcador que evalúa las funciones colinérgicas (Sadir y col., 2019).

Efecto dosis respuesta de sales de Mg, en la función de la memoria se observó; un efecto significativo con el tratamiento con Mg sobre el porcentaje de retención de memoria. En particular con la administración de MgT. Y una tendencia a la mejora en el porcentaje de retención de memoria con MgCl₂ y MgSO₄ (Sadir y col., 2019).

Las funciones colinérgicas cerebrales se pueden evaluar cuantificando el contenido de ACh y la actividad de AChE, existiendo un efecto significativo con la suplementación con Mg sobre el contenido de ACh y AChE a nivel cerebral en rata. También existió una evidencia significativa con suplementación con MgT con respuesta a la actividad de AChE (Sadir y col., 2019).

El tratamiento oral con MgT aumento un 7 a 15 % de Mg en el LCR de rata. La función de memoria mejorada con la suplementación crónica de MgT suele atribuirse al proceso de la función colinérgica (Sadir y col., 2019).

MgT disminuye la actividad de AChE y aumenta los niveles de ACh en tejido cerebral. Este sería el primer estudio para mostrar el efecto relacionado con la dosis de MgT sobre colinérgicos función del cerebro.

Mg es un antagonista del receptor NMDA. Su efecto nootrópico se atribuye a este antagonista (Sadir y col., 2019).

Estudios han demostrado un efecto antidepresivo del Mg en ratones y ratas. Autores han informado que el Mg también mejora la eficacia de antidepresivos clásicos y de NMDA antagonistas.

El estrés oxidativo juega un papel importante en la patogenia de la Depresión y alteraciones de la memoria (Sadir y col., 2019).

El estrés oxidativo es una alteración del equilibrio de los antioxidantes y oxidantes, su equilibrio se desplaza hacia oxidantes, perjudicando la señalización del redox y es responsable de daños celulares y moleculares.

Trastornos del cerebro están asociados a un aumento del estrés oxidativo. Como resultado de la oxidación se producen radicales libres, lo cual conduce a una peroxidación de lípidos, causando daño tisular (Sadir y col., 2019).

El cerebro es lábil al daño oxidativo, debido a su tasa alta de consumo de oxígeno.

El daño oxidativo en tejidos es valorado por la estimación de niveles de malondialdehído que es un producto de LPO secundario a un estrés oxidativo.

Enfermedades deberse también a la incapacidad de proteger al cerebro, mecanismo debido a deficiencias dietéticas. La literatura enfatiza el papel protector del Mg en varias condiciones de enfermedad particularmente en el cerebro (Sadir y col., 2019).

Se observo los efectos relacionados con la dosis de sales de Mg sobre el estado oxidativo del cerebro. Se puede evaluar el efecto del Mg antioxidativo por los niveles de MDA que indican LPO (Sadir y col., 2019).

MgCl₂ y MgSO₄ disminuyen significativamente la LPO como lo indica una disminución en los niveles de MDA (Sadir y col., 2019).

Dosis de MgT disminuyeron significativamente la MDA niveles en el cerebro. Esta disminución en la LPO cerebral fue más pronunciada que con el resto de las sales de Mg (Sadir y col., 2019).

Hay evidencia de efectos relacionados dosis respuesta de sales de Mg en casos de Depresión: con MgCl₂, MgSO₄ y MgT.

Los niveles plasmáticos sólo mostraron un aumento significativo solo con MgT. Aunque se ha notificado que la administración de MgCl₂ aumenta el nivel de Mg sérico también (Sadir y col., 2019).

Efecto antihiperlicemiantes. Se ha relacionado que la hipomagnesemia es una entidad frecuente en pacientes con DM. Ocasionando un mal control metabólico y complicaciones crónicas (Rodríguez y Guerrero,2003).

De manera más puntual en otro estudio se señala que existe una concentración deficiente de Mg intracelular y un aumento del calcio libre intracelular en pacientes con DM tipo 2, pudiendo causar resistencia a la insulina, por el contrario, niveles más altos de Mg corresponden a un mayor grado de sensibilidad a la insulina. Recordando que en la década de 1980 se sugirió la importancia del Mg en la sensibilidad a la insulina (Elderawi y col., 2018).

Se considera una hipomagnesemia en valores séricos de Mg debajo o igual a 0.74 mmol/L. Los valores normales oscilan entre 0.75 a 0.99 mmol/L (Rodríguez y Guerrero,2003).

Este estudio mostro que la suplementación oral con Mg, redujo la glucosa en ayunas, la HbA1c, el índice HOMA IR y aumento los niveles séricos de Mg (Rodríguez y Guerrero,2003).

Elderawi-Abutair informo que la suplementación con tabletas de magnesio elemental de alta potencia y absorción (óxido, gluconato, lactato) se reflejó en la mejora de HbA1c, péptido C, HOMA IR y HOMA β %. Además, redujo la resistencia a la insulina y mejoro los indicadores de control glucémico de los pacientes con DM tipo 2 (Elderawi y col., 2018).

La disminución de la concentración de Mg da como resultado una actividad defectuosa de la tirosina quinasa y una reducción de la autofosforilación en la subunidad β a nivel del receptor de insulina. Ocasionando un deterioro de la acción de la insulina y desarrollo de resistencia a la insulina (Rodríguez y Guerrero,2003).

Los niveles más altos de Mg correspondían con un mayor grado de sensibilidad a la insulina, donde se ve al mejorar en los indicadores de control glucémico después de la suplementación con Mg. Esta mejora podría explicarse en mayor medida a la influencia del Mg en la actividad del receptor de insulina como lo menciona Rodríguez-Guerrero. Se postula que también el Mg pudiera ayudar a facilitar la translocación del transportador de glucosa 4 a la membrana celular, dependiendo de la activación de la tirosina quinasa dependiente de Mg (Elderawi y col., 2018).

La suplementación con Mg en este estudio mostró un aumento importante de la concentración sérica de Mg 15.5% y reducción de la glucosa en ayunas en un -37.5%, la HbA1c reducción en un -30.4% e índice HOMA IR disminuyó en un -9.5% (Rodríguez y Guerrero,2003).

La suplementación oral de Mg con 2.5 g de MgCl₂ restaura el Mg sérico y mejora la sensibilidad a la insulina en sujetos con DM tipo 2 y niveles reducidos de Mg sérico, contribuyendo así al control metabólico (Rodríguez y Guerrero,2003).

En una vigilancia adecuada de niveles séricos de Mg a pacientes con DM tipo 2, la determinación de Mg sérico debe realizarse 2 veces al año o ya que los niveles de Mg tienden a disminuir (Rodríguez y Guerrero,2003).

Efecto antihipertensivo. Desde principios de la década de los 80 se considera al Mg como regulador de la tensión arterial. La suplementación oral con Mg puede reducir de manera significativa la PAS y PAD en pacientes con HAS y con deficiencia de magnesio (Guerrero y Rodriguez,2009).

La solución con MgCl₂ muestra una mayor disponibilidad que otras preparaciones comerciales de Mg. Este estudio demostró que el Mg redujo significativamente la tensión arterial en adultos con DM e HAS que no recibieron tratamiento con diuréticos y como tratamiento antihipertensivo de tipo captopril. Aunado a esto existía en estos pacientes un déficit de magnesio (Guerrero y Rodriguez,2009).

Tanto la PAS como PAD disminuyeron significativamente en una media de 13 +/- 9 mmHg (Guerrero y Rodriguez,2009).

Se cree el $MgCl_2$ actúa como un bloqueador de calcio inhibiendo el efecto del calcio en el músculo liso vascular por competencia, por un receptor de calcio en un flujo de salida, receptor de la familia de canales de cationes de melastatina. Identificado como transportador de Mg, implicada como una quinasa de señalización involucrada en: crecimiento de células de músculo liso vascular, apoptosis, adhesión, contracción, organización del citoesqueleto, migración, remodelación vascular y todo esto relacionado a enfermedades vasculares como la HAS (Guerrero y Rodriguez,2009).

Se ha sugerido que el Mg puede atenuar la acción biológica de la angiotensina II y que inhibe la liberación de noradrenalina (Guerrero y Rodriguez,2009).

Captopril aumenta los niveles de Mg libre citosólico. La mayoría de reducción de tensión arterial podría deberse a la sinergia de $MgCl_2$ y captopril (Guerrero y Rodriguez,2009).

Existió una correlación inversa significativa entre el aumento del Mg sérico y la disminución de PAS y PAD (Guerrero y Rodriguez,2009).

Valorando la falta de eficacia en la administración de Mg en TA altas se puede deber a diferencias en el tipo y dosis de suplementos de Mg utilizados, estados de Mg, duración de intervención y etapas de la HAS. Otro factor que influye en la falta de respuesta es la aterosclerosis que promueve la rigidez y disminución de la elasticidad de la pared de arterias (ver efecto angioprotector).

Este estudio sugiere que los suplementos de magnesio pueden ser útiles como prevención y tratamiento de enfermedades crónicas con déficits de niveles de magnesio (Guerrero y Rodriguez,2009).

Efecto angioprotector. Se ha documentado que una deficiencia de magnesio predispone a desarrollar trastornos del sistema cardiovascular. Al existir una dieta baja en magnesio se ha visto que disminuye la concentración de magnesio en plasma y eritrocitos, una disminución de NO, un aumento de endotelina-1 y una vasodilatación dependiente del endotelio es decir una vasorreactividad deteriorada (Kharitonova y col., 2015).

Como consecuencia de estos efectos se da un aumento en la concentración de moléculas proinflamatorias entre ellas: VCAM-1, TNF, IL-6, CRP, IL-1 y aumento de PAI. Iniciando así una inflamación sistémica y una disfunción endotelial (Kharitonova y col., 2015).

Uno de los mecanismos fisiopatológicos de la aterosclerosis, HAS, DM y enfermedad coronaria es la disfunción endotelial. En células endoteliales humanas cultivadas al existir magnesio bajo, promueve senescencia endotelial contribuyendo al desarrollo de aterosclerosis (Kharitonova y col., 2015).

La carencia de magnesio inicia una vía compleja que contribuye a la disfunción endotelial y aterogénesis. La disfunción endotelial inicia una respuesta inflamatoria por mecanismos reguladores dependientes de NF- KB (Kharitonova y col., 2015).

La disfunción endotelial es una consecuencia de la supresión de la expresión de eNOS inducida por iNOS. El NO derivado de iNOS ejerce un efecto inhibitor por eNOS inhibiendo así la relajación inducida x ACh. Se ha documentado que altas concentraciones de NO al producirse posterior a la inducción de iNOS inhibe la actividad y expresión de eNOS (Kharitonova y col., 2015).

Al existir altas concentraciones que se generan por iNOS, el NO se oxida rápidamente a especies reactivas de óxido de nitrógeno. Los cuales median los efectos inmunológicos del NO derivados de NOS 2 (Kharitonova y col., 2015).

Al existir una concentración disminuida de eNOS, genera un mayor contenido de PCR y TNF. La PCR reduce la expresión y bioactividad de eNOS en células endoteliales aórticas humanas.

La TNF activa la degradación de ARNm de eNOS y como consecuencia limita la tasa de traducción de eNOS (Kharitonova y col., 2015).

RNOS puede modificar moléculas de señalización clave como quinasas y factores de transcripción, enzimas de la respiración mitocondrial. Esto conduce a un agotamiento de ATP y energía celular. Estos procesos agravan la lesión endotelial y exacerba la disfunción endotelial (Kharitonova y col., 2015).

Efecto antitrombótico. El magnesio intracelular, tiene efectos antitrombóticos; reduciendo la agregación plaquetaria, y aumentando los tiempos de coagulación, se asocia con un mayor riesgo trombótico y una fibrinólisis más lenta,

promoviendo la trombosis dependiente de plaquetas. La deficiencia de magnesio en pacientes con COVID-19 aumenta el riesgo de coagulopatía intravascular diseminada (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

Efecto inmunomodulador. El magnesio libre intracelular regula las funciones citotóxicas de los linfocitos T asesinos naturales, así como de CD8+ y que la disminución del magnesio libre intracelular provoca una expresión defectuosa del receptor activador del NKG2D en los linfocitos T NK y CD8+ y altera sus respuestas citolíticas, también provoca una expresión defectuosa de la muerte celular programada tanto en las células T NK como en las CD8+ (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

Las células T citotóxicas matan los virus de una manera que conducen a una muerte apoptótica silenciosa. Cuando células CD8+ y células T pierden su actividad citotóxica, esto pone una carga sobre las células inmunes innatas, como los macrófagos y neutrófilos, que matan los virus en una forma proinflamatoria. Además, la reducción en la muerte viral de células T CD 8+ con una mayor muerte viral de células inmunes innatas, conduce a una mayor muerte de células espectadoras sanas que conduce a una mayor respuesta proinflamatoria (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

Por lo tanto, una reducción en CD8+, la citotoxicidad de las células T es un contribuyente medular de la disfunción inmunológica y la muerte pro inflamatoria que aumenta el riesgo de tormenta de citocinas en los pulmones. Se ha comprobado que el agotamiento funcional de los linfocitos citotóxicos, linfocitos

T y las células asesinas naturales, se correlaciona con la progresión de la COVID-19 (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

La expresión del factor tisular es un iniciador principal de la cascada de la coagulación y la señalización del factor nuclear kappa beta aumenta la expresión del factor tisular. El magnesio a través de su capacidad para inhibir NF-KB disminuye la producción de citocinas inflamatorias de los monocitos (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

Existe otra posible causa la deficiencia genética de magnesio intracelular conduce a una inmunodeficiencia humana adquirida y esencialmente se puede revertir mediante la suplementación con magnesio (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

El magnesio es necesario para mover la vitamina D en la sangre y activar la vitamina D. La deficiencia de magnesio también puede reducir los niveles de vitamina D activa (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

También se requiere magnesio para inactivar la vitamina D cuando los niveles se vuelven demasiado elevados. Se requiere un estado óptimo de magnesio para un estado óptimo de vitamina D. El magnesio como la vitamina D son importantes para el sistema inmunológico. Juntos, son benéficos en la infección por COVID-19 porque el magnesio es necesario para activar la vitamina D (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

La vitamina D juega un papel fundamental en la función inmunológica, los receptores de vitamina D se expresan en numerosas células inmunitarias incluidas: las células B, las células T y las células presentadoras de antígenos. Recordando que los monocitos, macrófagos, células dendríticas, células B y células T son capaces de convertir la vitamina D en su forma activa (1,25 dihidroxivitamina D-calcitriol), modificando la expresión de cientos de genes, incluidos los de producción de citocinas (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

El calcitriol tiene la capacidad de reducir las citocinas proinflamatorias y aumentar las citocinas antiinflamatorias.

Tanto la 25-hidroxivitamina D3 como la 1,25 dihidroxivitamina D3 inhiben la liberación de citocinas proinflamatorias en los monocitos humanos, esto solo parece ocurrir cuando los niveles de vitamina D son adecuados. Se observó que 15ng/ml de 25-hidroxivitamina D3 (un nivel insuficiente) no suprime la fosforilación de p38 inducida por LPS, se logró una inhibición significativa de la fosforilación p38 inducida por LPS con 30 ng/ml o más. Es importante destacar que la inhibición máxima se logró con niveles de vitamina D de 50 ng/ml de 25 (OH) D3 (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

El lipopolisacárido puede inducir respuestas inflamatorias y procoagulantes, a través de la activación del receptor tipo Toll 4, la unión de LPS a TLR4 en los monocitos desencadena la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos, ERK, JNK, p38 y factor nuclear-kappa-B, y regula la producción de citocinas proinflamatorias que conduce a una inflamación. La proteína quinasa

fosfatasa activada por mitógeno puede inactivar las MAP quinasas y la proteína quinasa de doble especificidad activada por mitógeno fosfatasa-1 atenúa la activación de p38, que es regulada por la vitamina D (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

La deficiencia de magnesio conduce a un aumento del estrés oxidativo y al agotamiento del glutatión intracelular. También hay un aumento en la liberación de citocinas inflamatorias de los monocitos, macrófagos y leucocitos. Además, la deficiencia de magnesio aumenta la susceptibilidad de los tejidos al estrés oxidativo, disminución de las defensas antioxidantes, lo que puede aumentar el daño a los alvéolos pulmonares por tormentas de citocinas durante la deficiencia de magnesio (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

La deficiencia de magnesio aumenta la susceptibilidad de las células endoteliales al daño oxidativo y promueve la disfunción endotelial (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

Efecto antitumoral por el $MgCl_2$ y potenciado al añadir analgésicos no opioides.

También dicha combinación $MgCl_2$ y DIP reduce el crecimiento tumoral de manera significativa. Lo cual se observó en ratones, al inocular líneas celulares de melanoma (Brito y col., 2017).

El glutamato juega un papel importante en la carcinogénesis. El glutamato activa receptores metabotrópicos y ionotrópicos implicados en las vías de señalización del cáncer (Brito y col., 2017).

La inhibición de la liberación de glutamato, la inhibición de receptores de glutamato. Ha demostrado disminuir el crecimiento, la migración e invasión y para inducir la apoptosis en diferentes tipos de cáncer (Brito y col., 2017).

Específicamente el glutamato metabotrópico tipo 1, implicado en la transformación celular (Brito y col., 2017).

El bloqueo de mGlu1 y el uso de antagonista del receptor NMDA inhibieron el crecimiento de melanoma. Con la combinación de DIP y $MgCl_2$ se podría producir un bloqueo similar. Pudiendo ser la explicación del control del crecimiento del tumor y la reversión de la alodinia e hiperalgesia (Brito y col., 2017).

Recordando el glutamato actúa a través de receptores NMDA, se ha vinculado en la respuesta de células NK por su actividad citotóxica responsables de reducir la actividad tumoral (Brito y col., 2017).

Un efecto anticancerígeno, con la suplementación de magnesio (cloruro de magnesio y sulfato de magnesio) y en combinación con la vitamina C. Ésta a altas concentraciones mata células cancerosas por su propiedad prooxidante (Cho y col., 2020).

La vitamina C utiliza transportadores para la absorción de vitamina C que son dependientes de sodio. Los SVCT 2, son activados por iones de magnesio.

La muerte de células cancerosas a través de generación de especies reactivas de oxígeno mediante el peróxido de hidrogeno. El efecto citotóxico del AA en líneas celulares (células de cáncer de mama, líneas celulares SK BR 3 y MCF 7)

depende de niveles de expresión de SVCT 2 altas. Al haber más generación de ROS causada por el AA, lo cual se mejora tras la suplementación con magnesio (Cho y col., 2020).

Al añadir $MgCl_2$ al medio de cultivo que contenía vitamina C incremento la absorción del AA entre 1.5 y 2 veces en comparación con pura vitamina C.

Por análisis de westernblot se mostró que el magnesio mejora los efectos anticancerígenos de la vitamina C, al inducir más expresión de p21 y procaspasa 3, proteínas apoptóticas (Cho y col., 2020).

El $MgCl_2$ indujo más apoptosis en la fase tardía y un número de células muertas mayor que en células MCF 7 (Cho y col., 2020).

Este otro estudio destaca: que el magnesio está relacionado con la tumorigénesis, ejerciendo un efecto antiinflamatorio, estabilidad genómica con la replicación y reparación del ADN, proliferación celular y transducción de señales, angiogénesis y apoptosis, estrés oxidativo e inflamación (Ferrante y col., 2021).

En periodos de estrés fisiológico, inflamación o en ciertas enfermedades, los requerimientos de micronutrientes del individuo suelen cambiar, como lo observado en el metabolismo del tumor, influir en la biodisponibilidad y absorción de nutrientes, lo que lleva a un aumento de la nutrición del individuo (Ferrante y col., 2021).

La suplementación con Mg ser beneficioso en pacientes con cáncer, por su acción como modulador de la proliferación y metabolismo celular, así como por su efecto antiinflamatorio (Ferrante y col., 2021).

La suplementación con Mg puede contribuir a la reducción de CRF ya que actúa como agente antiinflamatorio e interviene en los mecanismos de producción de energía y acción muscular (Ferrante y col., 2021).

El Mg es un modulador clave de la proliferación y metabolismo celular y su disponibilidad de Mg afecta la aparición de la inflamación. La dieta alta en Mg mostró una disminución en la expresión del TNF y un indicador RNL más bajo, una mejora en el bienestar y una tendencia a aumentar la fuerza muscular y un aumento en la calidad de vida (Ferrante y col., 2021).

A altas dosis de Mg contribuyo a la reducción de la inflamación sistémica y la caquexia. Tanto progresión y crecimiento del tumor fue más controlado.

Este estudio se realizó en ratones con carcinoma de Ehrlich el cual evoluciona a partir de una vía de inoculación subcutánea. Donde se observó: en el grupo con suplementación baja en Mg se observó una menor progresión tumoral. En el grupo con suplementación intermedia de Mg mostro un mayor bienestar con respecto al grupo con tumor sin tratamiento. Y en el grupo con suplementación con alto contenido de Mg se observó: una menor progresión del tumor, presento menor expresión del gen TNF y un indicador de RNL bajo, se evidencio un mayor bienestar con respecto al grupo con tumor sin tratamiento (Ferrante y col., 2021).

El gen TNF es una citocina evolucionada en la inflamación y tumor. La expresión TNF , actúa como promotor de tumores endógenos y caquexia.

El TGFb es un agente proinflamatorio. De igual modo es una citocina evolucionada en la inflamación y en el tumor. El TGFb su expresión varia; en los primeros tumores actúa como un supresor de tumor, en tumores establecidos TGFb actúa como promotor tumoral, con aumento de la angiogénesis, e induce la quimiotaxis estimulando la migración de monocitos, linfocitos, neutrófilos y fibroblastos. El ligero aumento de TGFb está relacionado con la acción del Mg en la angiogénesis, lo que aumentaría la expresión de este gen (Ferrante y col., 2021).

La diferencia en la expresión de genes. TNF y TGFb se observó que en el grupo que recibió una dosis alta de Mg tuvo una disminución de TNF y RNL. Esto se reflejó en una mejoría del bienestar, con tendencia al aumento de la masa muscular y fuerza, así como una menor progresión tumoral (Ferrante y col., 2021).

El efecto anticancerígeno es ligeramente mejor al agregar $MgCl_2$ versus $MgSO_4$ a la vitamina C. La explicación pudiera ser que el $MgCl_2$ interactúa con todos los intercambiadores de la membrana celular. Los iones de magnesio fluyen hacia las células a través del aumento de la actividad de SVCT 2 cuando se usa $MgCl_2$, en $MgSO_4$ no (Cho y col., 2020).

En resumen, el tratamiento de vitamina C más magnesio inhibe el crecimiento tumoral, donde los suplementos de magnesio activan los SVCT 2 mejorando el nivel de expresión baja de SVCT 2, al existir un aumento hay mayor absorción de AA en células cancerosas por generación de ROS. Esta actividad prooxidante de vitamina C conduce a rotura del DNA celular, interrumpiendo el equilibrio redox y altera el metabolismo celular de células tumorales originando una depleción de NAD (Cho y col., 2020).

Efecto antinociceptivo. El cloruro de magnesio potencia dicho efecto, al combinarlo con un analgésico no opioide del tipo metilamino antipirina 4 sodio metanosulfonato llamado Dipirona o conocido también como Metamizol (Brito y col., 2017).

Esta combinación $MgCl_2$ y DIP no crea tolerancia y efectos indeseables en un tratamiento a largo plazo como en los opioides e incluso después de repetidas administraciones (Brito y col., 2017).

No solo produjo mejor efecto antinociceptivo, también previno mecánica – alodinia e hiperalgnesia térmica posterior a interrumpir el tratamiento, confiriendo una prolongada protección contra el dolor por compresión nerviosa como en el dolor tipo oncológico (Brito y col., 2017).

El $MgCl_2$ bloquea el canal del receptor NMDA. El $MgCl_2$ reduce dosis de rescate de opioides durante la cirugía o postoperatorio (Brito y col., 2017).

El $MgCl_2$ se puede prescribir de manera preventiva buscando un efecto antihiperálgico, de igual forma se ha visto que reduce el crecimiento tumoral.

Efecto antiviral. La vitamina D activa requiere magnesio, es necesario para estimular la expresión de péptidos antimicrobianos de catelicidina, que tienen numerosos efectos antivirales. Ver toxicidad y tratamiento (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

La insuficiencia de vitamina D tiene una alta prevalencia en paciente con COVID-19 grave. Las infecciones por Influenza son muy comunes en todo el mundo cuando los niveles de vitamina D están en niveles bajos (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

Efecto antimicrobiano. Sus propiedades del $MgCl_2$ a pH bajo en presencia de bases aniónicas. La sal de Mg aumento drásticamente la acidez a un nivel que era antimicrobiano en presencia de bases aniónicas como fosfato, lactato o acetato. La actividad antimicrobiana del $MgCl_2$ es mucho más fuerte incluso que $NaCl$, KCl o $CaCl_2$ (Daloe y Behbahani, 2019).

El estrés ácido se vio reforzado por un efecto adicional específico de la sal de $MgCl_2$ sobre la viabilidad microbiana. De este modo por estas propiedades terapéuticas fue declarado al $MgCl_2$ para enfermedades de la piel. Porque se vio que la sal del mar muerto estaba constituida por: Mg^{2+} y Cl^- , sus cationes y aniones abundantes, teniendo así propiedades curativas desde un punto de vista microbiológico (Daloe y Behbahani, 2019).

Efecto broncodilatador. El $MgCl_2$ en el músculo liso bronquial del conejo se observó que tiene un efecto relajante. Se vio que el $MgCl_2$ con dosis dependientes relaja el músculo liso bronquial cuando es estimulado por histamina, betanecol o un impulso eléctrico. E incluso con $CaCl_2$ fue incapaz de revertir de manera significativa como $MgCl_2$. Por lo tanto, el Mg relaja el músculo liso y dilata los anillos bronquiales (Daloe y Behbahani, 2019).

Beneficia el mecanismo de movimiento ciliar. El movimiento ciliar en forma de látigo. Superficie interna de las vías respiratorias en la cavidad nasal y en las vías respiratorias bajas. El movimiento en látigo de cilios hace que el moco se desplace a una velocidad de 1 cm/min hacia la faringe. Este mecanismo hace que se limpie continuamente las vías aéreas del moco y de cualquier partícula que haya quedado atrapada en el mismo (Guyton y Hall, 2021).

En cada célula se proyectan muchos cilios, unos 200 cilios sobre la superficie de cada célula epitelial en el tracto respiratorio. Aunque no todos los aspectos de movimiento ciliar están claros existen unos primordiales entre ellos:

El axonema, conjunto de túbulos proteicos-disposición

Los cilios baten en forma apropiada a pesar de que sufren cambios su estructura; hacia adelante mediante un golpe brusco y rápido de 10 a 20 veces por segundo. A continuación, se dirige lentamente hacia atrás en forma de látigo.

Existen 2 condiciones necesarias para que el axonema siga batiendo, la presencia de ATP y las condiciones iónicas apropiadas, concentraciones correctas de magnesio y calcio (Guyton y Hall, 2021).

Efecto hipnótico. Beneficiando el sueño y las sobreexcitaciones. El magnesio tiene un efecto calmante en el sistema nervioso, usado para promover el sueño. Ser usado para calmar los nervios irritados o sobreexcitados. Por esta propiedad utilizado en procesos epilépticos, convulsiones y para los temblores de los alcohólicos, donde los sitios de acción del ion magnesio es la unión neuromuscular, lo cual puede producir bloqueo neuromuscular con los niveles aumentados de magnesio derivado de 3 mecanismos: 1) Disminuye la cantidad de acetilcolina liberada en las terminales motoras nerviosas; 2) Disminuye la acción despolarizante de la acetilcolina en la placa terminal, y 3) Deprime la excitabilidad de la membrana de la fibra muscular. Estos fenómenos ocasionarán disminución de la conducción en la unión neuromuscular, siendo el factor más importante la cantidad de acetilcolina liberada. Por tal motivo usarse en el tratamiento de convulsiones, y síntomas de la enfermedad de Parkinson (Drill, V. 1974).

3.14.6.6. Indicaciones

En Hipomagnesemia, en COVID-19. Potenciar el efecto de la vitamina D (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

Está indicado cada vez que se busca una acción de regulación o de sostén de las funciones digestivas, incluyendo la insuficiencia hepática funcional, la auto-

intoxicación por deficiencia de funciones emunitoriales “hígado, intestino”, y reforzando la inmunidad. Por ello es pertinente su uso en el tratamiento y prevención de ciertos estados infecciosos como el Resfriado común, la Gripe (Duraffourd y Lapraz, 2017) y ahora el SARS CoV-2 (DiNicolantonio y O’keefe, 2021).

En enfermedades crónicas que aunado a esto tengan niveles séricos bajos de Mg. Como tratamiento preventivo y de sostén (Guerrero y Rodriguez,2009).

Estar indicado en el tratamiento de la DM, la suplementación oral de Mg indicado para lograr un aumento en las concentraciones séricas de Mg y mejorar la sensibilidad a la insulina en individuos con DM tipo 2. Para prevenir el desarrollo de sus complicaciones crónicas (Rodríguez y Guerrero,2003).

Utilizar como terapia preventiva para la memoria y la cognición ligadas a las disfunciones secundarias a la edad (Sadir y col., 2019).

Se ha documentado los efectos del $MgCl_2$ transdérmico en la calidad de vida para pacientes con Fibromialgia. Estudios han informado niveles reducidos de Mg intracelular en pacientes con Fibromialgia y han encontrado una correlación negativa entre los niveles de Mg y síntomas de Fibromialgia (Daloe y Behbahani, 2019).

Piel grasa o propensa a espinillas, evita piel se irrite y mantener pH normal de la piel. Prevención y el tratamiento del desequilibrio hidroelectrolítico. Alimentación del lactante, leche maternizada (Daloe y Behbahani, 2019).

3.14.6.7. Efectos colaterales, adversos e idiosincráticos

El suplemento con $MgCl_2$ es bien tolerado, con efectos secundarios leves del tipo dolor abdominal y diarrea ocasional, lo cual no requiere interrupción del magnesio (Guerrero y Rodríguez, 2009).

Se ha documentado otro efecto adverso común el dolor óseo y de igual manera no requirió tratamiento o suspensión. El dolor abdominal es el efecto secundario más frecuente en los individuos suplementado con Mg (Rodríguez y Guerrero, 2003).

3.14.6.8. Interacciones

Los pacientes con hipomagnesemia inducida por diuréticos que por alguna razón no puedan interrumpirlos pueden beneficiarse del uso de amilorida, que puede disminuir la excreción de magnesio en el túbulo distal (Pérez y col., 2009).

Este estudio demostró que la suplementación de Mg reduce significativamente la tensión arterial en adultos diabéticos hipertensos que no recibieron tratamiento diurético y recibieron captopril concomitante (Guerrero y Rodríguez, 2009).

Esta combinación $MgCl_2$ y DIP no crea tolerancia y efectos indeseables en un tratamiento a largo plazo como en los opioides e incluso después de repetidas administraciones. El dolor de tipo oncológico, en el 95% de los pacientes con cáncer avanzado que padecen esta condición como un mecanismo y efecto similares como los opioides para tratamiento del dolor por cáncer (Brito y col., 2017).

El tratamiento de vitamina C más magnesio inhibe el crecimiento tumoral, donde los suplementos de magnesio activan los SVCT 2 mejorando el nivel de expresión baja de SVCT 2. Esta actividad prooxidante de vitamina C conduce a rotura del DNA celular, interrumpiendo el equilibrio redox y altera el metabolismo celular de células tumorales originando una depleción de NAD (Cho y col., 2020).

3.14.6.9. Contraindicaciones y precauciones

Hipersensibilidad al magnesio no se ha identificado. Aunque se tiene cuidado al dar como suplementos con Mg que los pacientes no cuenten con los siguientes antecedentes: diarrea crónica, alcoholismo, uso de fármacos diuréticos y/o antagonistas del calcio y la función renal reducida (Rodríguez y Guerrero,2003).

3.14.6.10. Uso en poblaciones específicas

Las dosis recomendadas en mujeres embarazadas son: 320 mg de Mg y mujeres en la lactancia es: 340-355 mg de Mg (Convención Farmacopeica de los Estados Unidos. 2000).

3.14.6.11. Toxicidad y tratamiento

Signos de toxicidad como: oliguria, depresión de conciencia y arreflexia. Los pacientes con insuficiencia renal deben recibir el 50% de la dosis si la creatinina sérica es mayor de 2 (Pérez y col., 2009). En caso de existir una toxicidad, el antídoto es cloruro de calcio o gluconato de calcio intravenoso (Guillian y col., 2015).

Causas de la posible sobredosis con ClMg_2 (hipermagnesemia). En general son iatrogénicas, especialmente secundarias en errores de los cálculos de medicación (Buzzo, A. 1972; Guillian y col., 2015).

Ejemplo:

Pacientes con Insuficiencia renal aguda

Ingesta de antiácidos o catárticos conteniendo magnesio por pacientes con Insuficiencia renal crónica

Mujeres con eclampsia tratadas con infusiones de magnesio

Hipotiroidismo

Hipoparatiroidismo

Reducción en la eliminación en el sistema gastrointestinal causado por hipomotricidad y el subsecuente aumento de la absorción de magnesio.

Tratamiento para la sobredosis de ClMg_2 . El tratamiento más adecuado es el cese inmediato de la administración. Si no hay falla renal evidente, se puede provocar la dilución de la concentración de ion magnesio a través de la administración de fluido por vía intravenosa, seguido de furosemida (40 a 80 mg intravenoso) (Buzzo, A. 1972).

En pacientes sintomáticos, 1 ampolla de 10 mL de Gluconato de Calcio al 10%, o 5 mL de Cloruro de Calcio I.V. al 10% pueden ser administradas (Buzzo, A. 1972).

El papel potencial del magnesio para mejorar los resultados del coronavirus. Existen evidencias de estudios. Diecisiete pacientes recibieron 150 mg de magnesio, 1000 UI de vitamina D3 y 500 mcg de vitamina B12 una vez al día, aquellos que recibieron magnesio más vitamina D y B12 tuvieron un 87% menos riesgo de requerir oxigenoterapia y un 85% menor de riesgo de necesitar cuidados intensivos, los que no recibieron este protocolo tuvieron 3.5 veces mayor de necesidades de oxigenoterapia durante la hospitalización (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

Se concluyó que la combinación de magnesio, vitamina D y B 12 en pacientes mayores con COVID-19 se asoció con una reducción significativa en la proporción de pacientes con deterioro clínico que requieren soporte de oxígeno o soporte de cuidados intensivos (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

Se identificó insuficiencia de vitamina D en el 84.6% de los pacientes con COVID-19 graves en la unidad de cuidados intensivos. Por lo tanto, completar pacientes con SARS CoV-2 con vitamina D y utilizar magnesio concomitante en un estudio clínico piloto aleatorizado en 50 pacientes hospitalizados con Coronavirus mostro que el calcifediol redujo significativamente la necesidad de tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

El magnesio a través de su capacidad para inhibir NF-KB, disminuye la producción de citocinas inflamatorias de los monocitos, macrófagos y leucocitos, aumenta el estrés oxidativo durante la deficiencia de magnesio. La suplementación con magnesio reduce estos efectos. El mantener también niveles

adecuados de vitamina D puede ser importante para reducir la tormenta de citocinas inflamatorias. El magnesio tiene efectos antitrombóticos y reduce la mortalidad en experimentos in vivo de tromboembolismo pulmonar inducido (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

El estudio SHADE administró 60,000 UI/día de vitamina D en forma de nano-líquido a pacientes con COVID-19 asintomáticos o levemente sintomáticos con deficiencia de vitamina D. Se administró un suplemento de vitamina D hasta por 14 días hasta que se alcanzó un nivel de vitamina D en sangre de 50 ng/mL. El día 21 eran negativos para SARS CoV-2 en un 62.5% en un ensayo controlado aleatorio que sugiere que la suplementación con vitamina D en pacientes con COVID-19 asintomáticos o levemente sintomáticos con deficiencia de vitamina D ayuda a eliminar el virus más rápidamente (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

Un metaanálisis de 25 ensayos controlados aleatorios en más de 11.000 participantes mostró que la suplementación con vitamina D reduce significativamente el riesgo de infecciones respiratorias agudas en la población general en un 12% y en aquellos con deficiencia profunda de vitamina D al inicio del estudio (nivel de 25-hidroxivitamina D de < 25 nmol / L) en un 70%. Estos beneficios se observaron en personas que tomaban suplementos de vitamina D diaria o semanalmente (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

Otro metaanálisis de 11 ensayos controlados con placebo en 5660 pacientes mostró que la suplementación con vitamina D redujo el riesgo de infecciones del tracto respiratorio en un 36%, con mayores beneficios en aquellos que usaron la

dosis una vez al día (reducción del 49%) en comparación con las dosis en bolo (14% de reducción). Por lo tanto, la suplementación con vitamina D parece proteger contra las infecciones del tracto respiratorio y los mayores beneficios se encuentran con la dosis una vez al día (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

3.14.6.12. Dosificación y administración

Si el paciente es asintomático o la hipomagnesemia no es grave (magnesio sérico mayor a 1 mg/dL) la vía oral es la ruta de elección, pudiera ser con preparaciones de liberación prolongada, como el cloruro de magnesio o el lactato de magnesio, En caso de que el paciente sea sintomático o cuando la concentración de magnesio sérico sea menor 1 mg/dL, la ruta intravenosa es la elección. Se puede utilizar de primera elección al sulfato de magnesio (Pérez y col., 2009).

Se tiene la evidencia de la solución de $MgCl_2$ muestra una mayor biodisponibilidad que otras preparaciones comerciales de Mg. Al recibir 2.5 gr de $MgCl_2$ que es equivalente a 450 mg de Mg elemental. Al existir un déficit de Mg en el organismo y predisponer a enfermedades crónicas, se observó que esta dosis corresponde a un 7% en exceso para compensar la hipomagnesemia para agregar a su dieta en hombres adultos y en mujeres posmenopáusicas le correspondería a 420 mg (Guerrero y Rodriguez,2009).

Al tener la evidencia que se mejora el control metabólico y sus efectos secundarios son mínimos, se puede recomendar la solución de $MgCl_2$ como terapia adyuvante para pacientes con DM tipo 2 con niveles de Mg séricos disminuidos, al menos por 4 meses. Y es recomendable la determinación de Mg

sérico debe realizarse dos veces al año porque los niveles de Mg sérico en paciente con DM tipo 2 tienden a disminuir (Rodríguez y Guerrero,2003).

Existe una forma nueva de Mg sintética, el MgT, el cual ha ganado mucha atención debido a su máxima biodisponibilidad en cerebro. Se observo que el MgT es más eficaz para reducir el estrés oxidativo, produciendo un efecto significativo sobre la LPO. Se evidencio en este estudio en ratas que el tratamiento preventivo administrado con Mg es protector contra el estrés oxidativo.

Se observo que en dosis moderada 100 (150) mg/Kg de MgT se puede tener efectos protectores en las funciones cerebrales: memoria y cognición (Sadir y col., 2019).

3.14.6.13. Uso combinado con otros fitomedicamentos

El cloruro de magnesio tiene la capacidad de activar y mejorar la funcionalidad de la vitamina D. El magnesio como la vitamina D tienen la posibilidad de afectar el sistema inmunológico, como consecuencia la tormenta de citocinas y la cascada de coagulación en las infecciones por COVID-19 (DiNicolantonio y O'keefe, 2021).

El uso de AE de cítricos evidencio en este estudio tiene un efecto antibacterial y antiinflamatorio, una mezcla de MgCl₂ y AE de cítricos aumento de manera notoria la inhibición de crecimiento de bacterias (Mizrahi y col., 2006).

En combinación con otros componentes: loción piel-acrilato crospolímero, agua, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, cocamidopropilbetano, EDTA disódico, glicerina, glicol, diestearato de hidantoína, imidazolidinil-urea, metilisotiazolinona, ácido mirístico, oliva, aceite de parafina líquida ligera, PEG-7 (cocoato de glicerilo), sodio, hidróxido de sodio, lauroíl sarcosinato de sorbitán. Solución rehidratante - cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de potasio, cloruro de sodio, electrolitos orales, glucosa, lactato de sodio. (Acnaid wash loción). Polvo, leche maternizada-aceite de coco, aceite de girasol con alto contenido de ácido oleico, aceite de soya, aceites vegetales, ácido araquidónico (ara), carbonato de calcio, carotenoides, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, cobre, sulfato de, concentrado de proteína de leche, lactosa, L-carnitina, leche descremada, leche descremada de vaca, L-triptófano, manganeso, sulfato de nucleótidos, potasio, hidróxido de (regulador de acidez), selenato de sodio, sulfato de zinc, sulfato ferroso, taurina, vitaminas, yoduro de potasio. (Similac 1 polvo).

4. Discusión

Al realizar la revisión bibliográfica nos dimos cuenta de que la actividad inmunoestimulante no es la única propiedad que debe poseer la fórmula magistral para poder ser efectiva en contra de las infecciones respiratorias virales.

Para poder hacer frente al resfriado común, influenza y SARS CoV-2 se necesita de por lo menos 20 efectos biológicos más para poder combatirlos, entre ellos: analgésico, angioprotector, antialérgico, antibacteriano, antihiperlipémico, antihipertensivo, antiinflamatorio, antinociceptivo, antioxidante, antipirético, antitrombótico, antitumoral, antitusivo, antiviral, beneficia el movimiento ciliar, broncodilatador, hipnótico, inmunoestimulante, inmunomodulador y mucolítico.

Como un dato benéfico y adicional que encontramos en esta FM es que esta formulación también nos ayudaría en aquellos sujetos que tienen factores para un síndrome metabólico (Bhoomika y col., 2021).

No existen otras revisiones, así como la que se realizó, lo más similar son artículos donde se sugiere y nombran las propiedades de extractos herbarios, vitaminas, así como suplementos específicos que son efectivos para cierta enfermedad. Se tomó la idea de una intervención (Bhoomika y col., 2021) que se realizó en la ciudad de Hong Kong en el 2003 (Poon y col., 2006). Ante la necesidad de esta pandemia, años de práctica y tener conocimientos de la fitoterapia se propuso una fórmula magistral, se cree es efectiva en estas viremias.

El estudio que se llevó a cabo fue una intervención que se realizó en trabajadores de la salud. Aquí si existió una experimentación, en donde mi percepción no se tenía claro sus objetivos. Tomaron en cuenta a la medicina tradicional china (MTC), utilizando 12 hierbas de 2 formulaciones, con las cuales se tenía mejora en los síntomas, siendo un tratamiento sintomático y de sostén (Poon y col., 2006).

Estas 12 hierbas de la MTC (*folium mori*, *semen armeniacae amarum*, *flos chrysanthemi*, *fructus forsythiae*, *herb menthae*, *radix platycodonis*, *radix glycyrrhizae*, *rhizoma phragmitis*, *radix scutellariae*, *folium isatidis*, *radix astragali* y *radix saposchnikoviae*) se oferto en un granulado, el cual era disuelto en agua caliente y se bebía por 2 semanas. A los participantes se les realizo estudios de hematología, bioquímica e inmunología (Poon y col., 2006).

Hemograma completo con diferencial, pruebas de función renal, pruebas de función hepática e inmunidad celular. En sangre periférica se estudió linfocitos B, linfocitos CD4, linfocitos CD8, linfocitos T citotóxicos, células asesinas naturales, citocinas como: IL-18, Th tipo 1, TNF , Th tipo 2, IL-4 e IL-2. Con la toma de todos estos reactivos de laboratorio no se conocía el efecto esperado a nivel inmunológico. Sino se tomaron y analizaron para ver qué cambios encontraban (Poon y col., 2006).

El único cambio encontrado fue la proporción de linfocitos T CD4/CD8 que al parecer el efecto solo fue por 2 semanas mientras se administró el granulado. Además, su intervención no fue explicada de manera firme, solo mencionaba que

esas 2 formulas tenían mejoría en el cuadro clínico desde un punto de vista de la MTC (Poon y col., 2006).

Una de las grandes diferencias es que nuestra investigación, es una revisión bibliográfica, lo cual implica que no cuenta con una intervención, pero si cuenta con bases sólidas y se podría postular los probables resultados.

Para poder plantear la fórmula magistral se contemplaron 10 extractos herbarios: eucalipto, cúrcuma, pelargonium, equinacea y ajo. Pero se consideró al *Aloe vera*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Citrus limonum*, *Thymus vulgaris*, *Zingiber officinale* que junto con el Cloruro de magnesio hacen la sinergia adecuada para considerarlos, los componentes más idóneos.

La fórmula magistral propuesta podría ser la más ideal, ya que cubriría la sintomatología de estas 3 entidades en un 100% e incluso incidiendo en el inicio, duración y complicaciones de las afecciones virales. En la **tabla16** se hace la reflexión de los 10 extractos herbarios y el compuesto químico, en dicha tabla en el eje de las “abscisas” encontramos los efectos, propiedades e infecciones virales. En el eje contrario las “ordenadas” están los 11 posibles compuestos. En los cuadros sombreados, que al cruzarse estas coordenadas es lo que cubre cada componente. De los 6 componentes de la fórmula magistral propuesta al realizar la sumatoria del total de cuadros, estos tienen la mayor cantidad de número de cuadros que los hacen a estos componentes más específicos. Revisando las **tablas** de sintomatología de la **2** a la **15** estos compuestos al hacer

la sinergia cubrirían la sintomatología al 100 %. Es decir, resfriado común, influenza y la COVID-19.

Dentro de las ventajas de esta FM encontramos. Que tanto la alimentación y Fitoterapia son importantes para que el organismo alcance un equilibrio en todos sus aparatos y sistemas. Una alternativa nueva y segura para todas las edades. Teniendo un impacto positivo en la calidad de vida de los individuos. Aumentando la sobrevivencia. Los componentes de la formulación estarían al alcance de todos. Es un tratamiento natural, bajo costo, efectivo, preventivo, sin efectos adversos o mínimos. Con vía de administración fácil de tomar “oral”. Pudiéndola ofertar a cualquier edad.

Dentro de las desventajas se encontraría; el sabor. No poder adquirirlo “economía”. Su forma de preparación “casera–tisana”. El ser alérgico a algún componente de la formula.

Se propone que la fórmula magistral sea en un frasco ámbar de 125 mL con gotero; se agregaría 1 gr de cada uno de los aceites esenciales (AE) (*Thymus vulgaris*, *Cinnamomum zeylanicum* y *Citrus limonum*). Más 60 mL de extracto fluido (EF) de *Zingiber officinale* y 60 ml de EF de *Aloe vera*. Mas polvo de Cloruro de magnesio, 1 capsula (Ir a Formulación y a forma farmacéutica).

Pudiendo calcular la posología más exacta con las reglas de Augsber o la de Salisbury. El número de gotas disuelta en medio vaso de agua tibia, vía oral después de los alimentos principales “desayuno, comida y cena”. Junto con 1 capsula de 500 mg de cloruro de Mg vía oral por las mañanas. Esta FM podría

ser útil en la prevención y tratamiento en pacientes con IRAs virales “resfriado común, gripe y SARS CoV-2”. (Figura 38)

Si estos hallazgos se pueden constatar por medio de una intervención podría ser útil para afecciones virales respiratorias como en esta pandemia. Se podría proponer como un tratamiento preventivo y probablemente tratamiento de sostén, pero se debe valorar hasta qué punto es efectivo y analizar que parámetros se modificarían y por cuanto tiempo.

Se expone y se presenta esta revisión bibliográfica para someterla a juicio por investigadores: químicos, gremio médico generales, médicos especialistas, fitoterapeutas, docentes, lectores, público en general. Al realizar la revisión junto con una fase de experimentación se cree que esta intervención tiene las características de tener una factibilidad, magnitud y trascendencia, que al cumplir con estas expectativas fuera considerada y patentada la FM como posible tratamiento preventivo y de sostén para esta pandemia.



Figura 38. Actividad inmunoestimulante de una fórmula magistral mexicana en infecciones respiratorias virales.

Imágenes extraídas de internet y modificadas por el Autor

5. Perspectivas

En una siguiente intervención se debe comprobar la eficacia y efectividad de la fórmula magistral y compuesto de magnesio, en estudios clínicos.

Publicar este trabajo.

Patentar y dar a conocer la fórmula magistral y el compuesto de magnesio.

Ofertar esta propuesta como tratamiento preventivo y sostén de estas viremias.

La investigación futura puede centrarse en la caracterización de los principios activos y el efecto de las combinaciones de estas hierbas para futuros avances terapéuticos y productos farmacéuticos en desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

Morales, D.J., H. Pinzón, et al. GPC, Basadas en la Evidencia. Infección respiratoria aguda. ASCOFAME (Asociación colombiana de facultades de Medicina). Páginas: 17-21.

Marimón, J.M. y Navarro-Mari (2017). Métodos de Diagnóstico rápido de las infecciones respiratorias. Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica. 2017;35(2):108-115.

Asúnsolo, A. y M.A. Ortega (2020). Epidemiología y salud pública en la epidemia de la COVID-19. Medicine. 2020;13(23):1297-304.

Bhoomika, P., M. Dhobi, et al (2021). Therapeutic opportunities of edible antiviral plants for COVID-19. Mol Cell Biochem. 2021 June;476(6):2345-2364.

Ramírez, L.I., V. E. Karaben, et al (2016). Llantén: propiedades y usos medicinales. Revista Facultad de Odontología. ISSN No.1668-7280-Vol.XI No.1-2018.

GPC. (2009). Diagnostico y manejo de la infección aguda de vías aéreas superiores en pacientes mayores de 3 meses hasta 18 años de edad. IMSS. Páginas: 8, 9.

Manzanares-Meza, L.D y O. Medina-Contreras (2020). SARS CoV-2 and influenza: a comparative overview and treatment implications. Bol Med Hosp Infant Mex 2020; 77(5):262-273.

Kowalczyk, A., I. Fecka, et al (2020). Thymol and Thyme essential oil – new insights into selected therapeutic applications. *Molecules* 2020; 25(18):4125-4143.

Tierney, L.M., M.A. Papadakis, et al (2006). Diagnóstico clínico y tratamiento. *Manual Moderno*, 41va edición. Páginas: 172-173, 1203-1204.

Khan, M., S. T. Khan, et al (2020). COVID-19: A global challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules* 2020; 26(1):39-64.

Cervera, R., M.C. Cid, et al (2020). Respuesta inmunoinflamatoria en la COVID-19. Páginas: 1-2, 10-13.

Siddiqui, A.J., M. Adnan, et al (2020). Plants derived biomolecules as potent antiviral phytomedicines: new insights on ethnobotanical evidences against coronaviruses. *Plants (Basilea)*.2020 September;9(9):1244.

Andreas, H., K. Kraft, et al (2020). Challenges at the time of COVID-19: opportunities and innovations in antivirals from nature. *Plants Med*.2020 July;86(10):659-664.

Rosas, R.M. (2008) Gripe y Resfriado Clínica y Tratamiento. *OFFARM. Ámbito Farmacéutico* 2008; 27(2)46-51.

Fischer, T.K, J.S. Tam, et al (2020). Influenza and COVID-19: what does co-existence mean? *Influenza other respi viruses* 2020; 15(3):407-413.

Mohan, S., A. khalid, et al (2020). Bioactive Natural Antivirals: An updated review of the available plants and isolated molecules. *Molecules* 2020; 25(21):4878-4913.

Novelli, G., J.H. Reichardt, et al (2020). COVID-19 update: the first 6 months of the pandemic. BMC Human Genomics 2020; 14(1):48-57.

Juwairiah, R. y W. M. Aizat (2021). A review on plant bioactive compounds and their modes of action against coronavirus infection. Farmacol frontal. January 2021; 11:589044.

Rivero, S.O. (1997). Neumología “Resfriado común e Influenza”. Capítulo 10. Trillas. Páginas: 48-49, 52-53, 97-99, 238-239.

Chacón, M.J, M.P. Parrado, et al. Patología inflamatoria inespecífica de la faringe. Cavidad oral y faringe. Capítulo 76. Libro virtual de formación en ORL. Páginas: 1-16.

Fórmula magistral, Glosario fitoterapia, consultado en marzo de 2022. Obtenido de: <https://glosarios.servidor-alicante.com/fitoterapia/formula-magistral#:~:text=Es%20el%20preparado%20individualizado%20realizado,por%20parte%20del%20farmac%C3%A9utico%20elaborador.>

Norma Oficial Mexicana 072 – SSA 1 – 2012. Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. Página: 4.

Dorland. (1992). Diccionario Enciclopédico ilustrado de Medicina. 27 edición. Interamericana, Tomo 2. Página: 1035.

Mrityunjaya. M. y P.V. Ravindra, et al (2020). Immune Boosting, antioxidant and anti-inflammatory food supplements targeting pathogenesis of COVID-19. Frontiers in Immunology 2020; 11:570122.

Aquino, E. J. y A. Codutti. (2007). Respuesta inmunitaria. Facultad de Medicina – UNNE- Argentina. Páginas: 1-18.

Calleja, A. S. M. y A. S. Hernández (2018). Inmunología. Manual CTO. Páginas: 1-12.

Reynoso, C.M. y K.C. Dimas (2020). Inmunología Genética. Manual CTO de Medicina y Cirugía. Páginas: 1-22.

Argente, H.A. y M.E. Álvarez. (2010). Semiología Médica. Fisiopatología, Semio técnica y Propedéutica. Páginas: 72-75, 126-130, 1227-1229.

Garro, Mario. (2014). Rbdomiolisis. Nefrología. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI. Nefrología 2014; 610:375-379.

Domínguez, Manuel. Clínica y Patogenia de la Gripe. Páginas: 119-154.

Ferrante, P., F.L.A, Fonseca, et al (2021). Magnesium supplementation effect on the expression of inflammation genes in Erlich's tumor. Journal of dietary supplements 2021; 1-15.

Esteva, E. (2004). Conjuntivitis Sintomatología, Tratamiento y medidas preventivas. Ámbito Farmacéutico 2004; 23(11):60-66.

Salian, V.S., K.K. Kandimalla, et al (2021). COVID-19 Transmission, Current, and Future Therapeutic Strategies. Molecular Pharmaceutics 2021; 18(3):754-771.

Anka, A.U., G. Azizi, et al (2020). Coronavirus disease 2019: an overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. Scandinavian Journal of Immunology 2021; 93(4): e12998-13010.

Abbs, A.K, S. Pillai, et al (2020). Inmunología básica. Funciones y trastornos del Sistema inmunitario. Páginas: 1-4, 8-21.

Duraffourd, C. y J.C. Lapraz (2017). Tratado de Fitoterapia Clínica. Medicina y Endobiogenia. Sociedad Mexicana de Fitoterapia. Páginas: 63-64, 160-62, 916, 922-23, 927, 936,938.

Vanaclocha, B y S. Cañigüeral (2019). Fitoterapia, Vademecum de prescripción. 5ta edición. Elsevier. 145-146, 201-202, 383-385, 590-591 (Biblioteca digital s/h).

Sánchez, M., M.P. Gómez, et al (2020). Pharmacological update properties of Aloe Vera and its major active constituents. Molecules 2020; 25(6):1324-1361.

Hes, M., E. Gujska, et al. (2019). Aloe vera (L). Webb.: Natural sources of antioxidants – a review. Plant Foods for Human Nutrition 2019; 74(3):255-265.

Benzie, F.F.I y S.W. Galor (2011). Herbal Medicine Biomolecular and Clinical Aspects. Second edition. CRC Press. Páginas: 37-51.

Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. UNAM – México. Obtenido en marzo de 2022 de: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/apmtm/termino.php?l=3&t=sabila>

Barnes, J., L. A. Anderson, et al (2007). Herbal Medicines, third edition. Pharmaceutical Press. Páginas: 48-52, 162-63, 293-297, 574-576.

Guo – Xiaoqing & Nan – Mei (2016). Aloe vera: review of toxicity and adverse clinical effects. Journal of environmental science and health 2016;34(2):77-96.

Nedento Triclosan. Consultado en marzo de 2022. Obtenido de: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/nedento_triclosan_e_njuague_bucal/103/101/53949/326

Ranasinghe, P., P. Katulanda, et al (2013). Medical properties of true cinnamon (Cinnamomun Zeylanicum): a systematic review. BMC Complementary and Alternative Medicine 2013; 13:275-285.

Parham, S., F. Berto, et al (2020). Antioxidant, antimicrobial and antiviral properties of herbal materials. Antioxidants 2020;9(12):1309-1345.

Jalali, A., M. M. Zarshenas, et al (2020). A pharmacology based comprehensive review on medicinal plants and phytoactive constituents possibly effective in the management of COVID-19. Phytotherapy Research 2020; 35(4):1925-1938,

Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. UNAM – México. Obtenido en marzo de 2022 de: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/apmtm/termino.php?l=3&t=canela>

Williamson. E., S. Driver et al (2009). Stockley's Herbal Medicines Interactions. Pharmaceutical Press. Páginas: 136-137, 204-206, 389.

Depiderm Citywhite Gel Limpiador Aclarador. Consultado en marzo de 2022. Obtenido de: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/depiderm_citywhite_gel_limpiador_aclarador_gel/2325/101/52036/66

Dosoky, S.N. y W.N. Setzer (2018). Biological Activities and safety of Citrus ssp. Essential oils. International Journal of molecular sciences 2018; 19(7):1966-1991.

Mizrahi, B., Y. H. Haddad, et al. (2007). Citrus oil and MgCl₂ as antibacterial and anti-inflammatory agents. J Periodontol 2006; 77(6):963-971.

Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. UNAM – México. Obtenido en marzo de 2022 de: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/apmtm/termino.php?l=3&t=limon-cl>

Coelho, S., A. Cardoso, et al (2013). The antimicrobial effects of Citrus limonum and Citrus aurantium essential oils on multi – species biofilms. Microbiology 2013; 28:22-29.

Yu, X., S. Lü, et al (2018). Citri Reticulatae Pericarpium (Chenpi): Botany, ethopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of a frequently used traditional Chinese medicine. J Ethnopharmacology 2018; 220:265-282.

Silveira, D., M. Heinrich, et al (2020). COVID-19 Is there evidence for the use of herbal medicines as adjuvant symptomatic therapy? Frontiers in Pharmacology 2020; 11:581840.

Salehi, B., J.S. Rad, et al (2018). Thymol, thyme, and other plants sources: Health and potential uses. Phytotherapy Research 2018; 32(9):1688-1706.

Oliviero, M., Massimo, et al (2016). Evaluations of thyme Extract effects in human normal brochial and tracheal epithelial cell lines and in human lung cancer cell line. Chemico-Biological Interactions 2016; 256:125-134.

Wagner, L., Langhorst, et al (2015). Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta Analysis. *Forsch Komplementmed* 2015; 22(6):359-368.

Schönknecht, K., A.M. Fal, et al (2016). Treatment of cough in respiratory tract infections: the effect of combining the natural active compounds with thymol. *Pharmacology-Polonia* 2016; 69(6):791-798.

Zhang, M., Ch. Wu, et al (2020). Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and its bioactive components are potential resources for health beneficial agents. *Phytotherapy Research* 2020; 35(2): 711-742.

Dragos, D., O. Lupescu, et al. (2017). Phytomedicine in joint disorders. *Nutrients* 2017; 9(1):70-88.

Vonille. Consultado en marzo de 2022. Obtenido de: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/vonille_capsulas/2877/101/66170/14

ZynGuaka. Consultado en marzo de 2022. Obtenido de: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/zynguaka_tabletas/92/101/66259/210.

Daloe, T.S. y F.K. Behbahani (2019). MgCl₂ and its applications in organic chemistry and biochemistry: a review. *Molecular Diversity* 2020; 24(2):463-476.

Kharitonova, M., A. Skalany, et al (2015). Comparative angioprotective effects of magnesium compounds. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2015; 29:227-235.

American Journal of Obstetrics and Gynecology (2013). Magnesium supplementation reduces intrauterine growth restriction and inflammation: how and why? American Journal of Obstetrics and Gynecology 2013; 209(5):497-498.

Feske, S., E. Skolnik, et al (2015). Ion channels in innate and adaptive immunity. Immunol 2015; 33:291-353.

Sadir, S., S. Haider, et al (2019). Neurobehavioral and biochemical effects of magnesium chloride, magnesium sulphate and magnesium L threonate supplementation in rats: a dose dependent comparative study. Pak J Pharm Sci 2019; 32(1):277-283.

Pérez, E., E. C. García, et al (2009). Homeostasis del magnesio. Etiopatogenia, clínica y tratamiento de la hipomagnesemia. A propósito de un caso. Nefrología 2009; 29(6):518-524.

Rawn, J.D. (1989). Bioquímica. Interamericana McGraw Hill. Páginas: 276-77, 1028.

Narasimha, V. (2021). Molecular biochemical aspects of salt (sodium chloride) in inflammation and immune response with reference to hypertension and type 2 diabetes mellitus. BMC Lipids in Health and Disease 2021; 20(1):83-99.

Rodríguez, M. y F. Guerrero (2003). Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 Diabetic subjects. Diabetes Care 2003; 26(4):1147-52.

Elderawi, W.A., A.S. Abutair, et al (2018). The effects of oral magnesium supplementation on glycemic response among type 2 diabetes patients. Nutrients 2018; 11(1):44-51.

Guerrero, R. y M. Rodríguez (2009). The effect of lowering blood pressure by magnesium supplementation in diabetic hypertensive adults with low serum magnesium levels: a randomized double blind, placebo controlled clinical trial. *Journal of Human Hypertension* 2009; 23(4):245-251.

DiNicolantonio, J.J y J.H. O'keefe. (2021). Magnesium and vitamin D deficiency as a potential cause of immune dysfunction, cytokine storm and disseminated intravascular coagulation in COVID-19 patients. *J Missouri Medicine* 2021; 118(1):68-73.

Brito, B.E., V. Tortorici, et al (2017). Antinociceptive effect of systemically administered dipyron (metamizole) magnesium chloride or both in a murine model of cancer. *European Journal of pain* 2017; 21(3):541-551.

Cho, S., Ch. H. Yeom, et al (2020). Enhanced anticancer effect of adding magnesium to vitamin C therapy: inhibition of histamine response by SVCT. 2 activations. *Translational Oncology* 2020; 13(2):401-409.

Guyton, A. C. y J.E. Hall (2021). *Tratado de Fisiología Médica*. 14 edición. McGraw – Hill. Interamericana. Páginas: 26-27.

Drill, V. 1974. *Farmacología Médica*. 3ª edición, Ediciones Feliú, México, D.F. p. 774-775.

Convención Farmacopeica de Los Estados Unidos. 2000. Información de Medicamentos, Farmacopea de los Estados Unidos, 20ª edición, USP DI 20, Editorial Micromedex, Estados Unidos. p. 2019-2026.

Gillman, F.C., S. Jheeta, et al (2015). Iatrogenic magnesium toxicity following intravenous infusion of magnesium sulfate: risk and strategies for prevention. *BMJ Case reports* 2015; bcr: 2015209499.

Buzzo, A. 1960. Toxicología. 5ª edición, López Libreros Editores, Argentina. p. 167-177, 182-203, 210-212, 220-234, 258.

Acnaid wash. Consultado en marzo de 2022. Obtenido de: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/acnaid_wash_locion/175/101/46848/108

Similac 1. Consultado en marzo de 2022. Obtenido de: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/similac_1_polvo/3/101/54386/126

Poon, P.M.K, C.W.K. Lam, et al (2006). Immunomodulatory effects of a traditional Chinese medicine with potential antiviral activity: a self-control study. *The American Journal of Chinese Medicine* 2006; 34(1):13-21.

Productos farmacéuticos en combinación con thymus vulgaris, sin URL.

ANEXO

RELACIÓN DE FIGURAS, TABLAS E INFOGRAFÍAS

Esquema 01. Estrategia de búsqueda en fuentes de datos	4
Figura 01. Pandemias nuevas cepas “línea de tiempo” virus de influenza	11
Figura 02. Tipos de SARS CoV-2.	14
Figura 03. Infecciones Respiratorias agudas-patogenia.	23
Figura 04. Cascada de señalización en la infección del virus de la Gripe. Primer parte.	30
Figura 05. Cascada de señalización en la infección del virus de la Gripe. Segunda parte.	31
Figura 06. Cascada de señalización en la infección del virus de la Gripe. Tercer parte.	33
Figura 07. Ruta Fisiopatológica del SARS CoV-2. Interacción “reconocimiento-anclaje” 1.	35
Figura 08. Ruta Fisiopatológica del SARS CoV-2. Interacción “reconocimiento-anclaje” 2. Primer parte.	37
Figura 09. Ruta Fisiopatológica del SARS CoV-2. Interacción “reconocimiento-anclaje” 2. Segunda parte.	39

Figura 10. Ruta Fisiopatológica del SARS CoV-2. Interacción “reconocimiento-anclaje” 2. Tercer parte.	41
Figura 11. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la fiebre en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV-2.	87
Figura 12. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la cefalea en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV-2.	88
Figura 13. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de las mialgias en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV-2. Primer parte.	89
Figura 14. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de las mialgias en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV-2. Segunda parte.	90
Figura 15. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de las mialgias en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV-2. Tercer parte.	91
Figura 16. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la rinitis / rinorrea – estornudos en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV-2.	92
Figura 17. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante del reflejo de la tos en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV-2.	93

Figura 18. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la debilidad y fatiga en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV-2.	94
Figura 19. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la odinofagia en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV-2.	95
Figura 20. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la hiperemia ocular en: Resfriado común, Gripe y SARS CoV-2.	96
Figura 21. Mecanismo Fisiopatológico desencadenante de la Enfermedad gastrointestinal (complicación) en el SARS CoV-2.	97
Figura 22. Eventos Fisiopatológicos desencadenantes en el SARS CoV-2 y sus complicaciones.	98
Figura 23. Cascada de señalización de la inmunidad innata, en la infección del virus de la Gripe.	101
Figura 24. Cascada de señalización de la respuesta inmune innata, en la infección del COVID-19.	104
Figura 25. Cascada de señalización de la respuesta inmune adaptativa, en la infección del virus de la Influenza.	108
Figura 26. Cascada de señalización de la respuesta inmune humoral, en la infección del virus del SARS CoV-2.	111

Figura 27. Diferencias en el daño pulmonar-complicación en la infección del virus de la Gripe versus SARS CoV-2.	113
Figura 28. Ruta Fisiopatológica de las complicaciones “trombóticas” en la infección del virus del SARS CoV-2.	115
Figura 29. Fórmula magistral según Médico Antúnez.	1120
Figura 30. Diagrama. Concentración iónica del magnesio en el organismo	189
Figura 31. Compuesto de magnesio que inciden en la inflamación sistémica y endotelio.	192
Figura 32. Metabolismo de los AGE.	197
Figura 33. Efectos de la ingesta de sal en la HAS.	199
Figura 34. Biosíntesis de metabolismo de AGE.	201
Figura 35. Modulación anti-inflamatoria de metabolitos de AGE.	202
Figura 36. Mecanismo Fisiopatológico de AGE-citocinas en Enfermedades crónico degenerativas. Primer parte.	205
Figura 37. Mecanismo Fisiopatológico de AGE-citocinas en Enfermedades crónico degenerativas. Segunda parte	206

Figura 38. Actividad inmunoestimulante de una fórmula magistral mexicana en infecciones respiratorias virales.	244
Tabla 01. Comparativa de Sintomatológica. Resfriado común, Influenza “Gripe” y COVID-19.	16
Tabla 02. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en el inicio, del resfriado común, influenza y COVID-19.	54
Tabla 03. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la fiebre, del resfriado común, influenza y COVID-19	57
Tabla 04. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en las mialgias, del resfriado común, influenza y COVID-19.	58
Tabla 05. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la cefalea, del resfriado común, influenza y COVID-19.	60
Tabla 06. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la rinitis - rinorrea, del resfriado común, influenza y COVID-19.	62

Tabla 07. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la tos, del resfriado común, influenza y COVID-19.	64
Tabla 08. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la debilidad - fatiga, del resfriado común, influenza y COVID-19.	66
Tabla 09. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en el dolor de garganta, del resfriado común, influenza y COVID-19.	69
Tabla 10. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la irritación ocular, del resfriado común, influenza y COVID-19.	71
Tabla 11. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en los estornudos, del resfriado común, influenza y COVID-19.	73
Tabla 12. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en los síntomas gastrointestinales, del resfriado común, influenza y COVID-19.	75

Tabla 13. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en las manifestaciones inmunológicas, del resfriado común, influenza y COVID-19.	77
Tabla 14. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en la duración, del resfriado común, influenza y COVID-19.	80
Tabla 15. Fisiopatología y efecto terapéutico de extractos o compuestos en las complicaciones, del resfriado común, influenza y COVID-19.	82
Tabla 16. Reflexión de extractos herbolarios para la FM, según: propiedades, efectos e indicaciones.	270
Infografía 01. Síntesis monográfica, <i>Aloe vera</i> “sabila”.	264
Infografía 02. Síntesis monográfica, <i>Cinnamomum zeylanicum</i> “canela”.	265
Infografía 03. Síntesis monográfica, <i>Citrus limón</i> “limón”.	266
Infografía 04. Síntesis monográfica, <i>Thymus vulgaris</i> “tomillo”.	267
Infografía 05. Síntesis monográfica, <i>Zingiber officinale</i> “jengibre”.	268
Infografía 06. Síntesis monográfica, Cloruro de magnesio “MgCl ₂ ”.	269

efectos farmacológicos

antiinflamatorio - aloína, aloesina y emodina
 antioxidante - antraquinonas, peroxil, aloesina, aloína y emodina
 antiviral- polisacáridos
 antiparasitario - aloína y emodina
 antimicrobiano y prebiótica - emodina, acemanano y fructanos
 inmunestimulante - (ver en tabla)
 laxante - derivados hidroxiantracénicos, aloe y emodín antrona
 avulsión dental - polisacáridos, acemanano
 protector de piel - esteroides del aloe vera
 cicatrizante de piel - aloesina
 angiogénico - aloe emodina y aloesina
 protección ósea - aloína
 hipoglucemiante - polisacáridos A y B
 cardioprotector - barbaloina o aloína
 antihiperlipidémico - aloe emodina
 anticancerígena - aloe emodina "apoptosis, metástasis, ↓ No. cels fase S"
 aloesina "crecimiento tumoral"
 emodina "↓ proliferación celular"
 polisacárido "Cáncer - tabaco"

indicaciones

evacuación fácil
 IRAs "virales y bacterianas"
 antimalárico
 inmunomodulador
 trastornos estomatológicos
 procesos inflamatorio y cicatrizante
 síndrome metabólico
 quimiopreventivo
 antitumoral
 protector (cardíaco, óseo y dérmico)

contraindicaciones y precauciones

hipersensibilidad a componentes
 deshidratación grave
 en síntomas abdominales agudos
 en embarazo y lactancia

efectos colaterales

irritación gastrointestinal y renal
 pseudomelanosis coli
 desequilibrio hidroelectrolítico

interacciones

con glucósidos cardíacos
 diuréticos tiazídicos
 corticosteroides
 aloe y raíz de regaliz - desequilibrio hidroelectrolítico

toxicidad y tratamiento

falta de estandarización, seguridad - eficacia
 uso de látex, deshidratación y desequilibrio electrolítico
 dosis a hidroxiantracénicos, provocar: dependencia y tolerancia
 causa abortos, afecta ciclo menstrual
 citotoxicidad, genotoxicidad, carcinogenicidad


efectos biomédicos

complicaciones post Qx en mucositis
 fibrosis submucosa ERGE
 proctitis aguda (radiación)
 urgencia fecal (radiación)
 fisura anal
 síntomas gastrointestinales
 dismicrobismo intestinal
 antibacteriano
 diurético
 enfermedades respiratorias
 dolores generales (muecas, cabeza, riñón y músculos)

dosificación

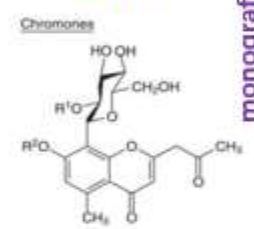
ESCOF / EMA
 mayor de 12 años
 10 a 30 mg derivados hidroxiantracénicos 1 x 1

monografía

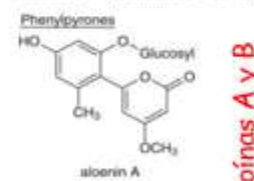


sábila
aloe vera

Chromones



Phenylpyrones



barbaloina

acemanano

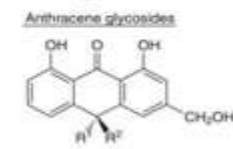
aloína

aloe

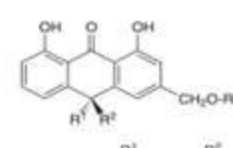
emodina

aloínas A y B

Anthracene glycosides



aloin A	H	H
aloin B	Glucosyl	H



aloinoside A	H	Glucosyl
aloinoside B	Glucosyl	H

aloína

aloe

emodina

aloínas A y B

Infografía 1. Síntesis monográfica, *Aloe vera* "sábila".

Fuente: información recopilada de monografía del a. vera. Imagen diseñada por el Autor

efectos farmacológicos


antiinflamatorio - cinnamtanina β - 1
 antioxidante - compuestos fenólicos, eugenol
 anticoagulante - cumarinas
 antimicrobiana - trans cinamaldehido, eugenol y linalol
 antibacteriana - cinamaldehido, eugenol y linalol
 antifúngico - cinamaldehido, eugenol y linalol
 antiparasitario - cinamaldehido, eugenol y linalol
 antiviral
 gastroprotector
 antidiarreico
 hepatoprotector
 mejora la función cognitiva
 modulador del tejido óseo
 ↓ las enfermedades cardiovasculares
 ↓ riesgo de Ca de colón
 dermoprotector
 cicatrizante
 inmunoestimulante
 antihiperlipemiente
 antihiperlipemiente - cinnamtanina - β 1

indicaciones

infecciones : bacteriana, viral o micotica
 "intestinal, genital y tracto respiratorio"
 inmunoestimulante
 procesos inflamatorios "crónicos"
 síndrome metabólico
 trastornos ginecológicos
 molestias digestivas

contraindicaciones y precauciones

hipersensibilidad a componentes
 NO usarse en piel
 utilizarse en embarazo y lactancia
 c/dosis farmacológicas



canela
cinnamomum zeylanicum

efectos colaterales

irritante y sensibilizante - cinamaldehido
 LD50 - tópico AE - 690 mg/kg
 cumarinas - efecto cancerígeno
 interactuar otros medicamentos - similares ,opuestos

interacciones

no se han descrito

toxicidad y tratamiento

actividad mutagénica
 cumarinas - hepatotóxico C.C.
 ser utilizado en "tópica" AE

dosificación

AE gotas d 1/125 mL (vía interna)
 adulto 30 a 100 gts (7.5 - 25 mg) 1 x 2 o 1 x 3 d 100 mg/d - 300 mg/d
 niño 10 a 30 gts (2.5 - 7.5 mg) 1 x 2 o 1 x 3 d 30 mg/d
 lactante 1 gt/kg 1 x 2 o 1x 3 d o 2 gts/kg por vía rectal.

efectos biomédicos

linalol

cinamaldehido

eugenol

cineol

analgésico
 antiséptico
 adaptogeno
 afrodisiaco
 antidismenorreico
 carminativo
 emenagogo
 espasmolítico
 estimulante de apetito
 eupéptico

química

Phenylpropanes

O=C/C=C/c1ccccc1
 cinamaldehyde

CC(=O)C1=CC=C(C=C1)OC
 eugenol

CC(=O)C1=CC=C(C=C1)OC
 methyleugenol

CC(=O)C1=CC=C(C=C1)OC
 satrole

OC(=O)/C=C/c1ccccc1
 trans-cinnamic acid

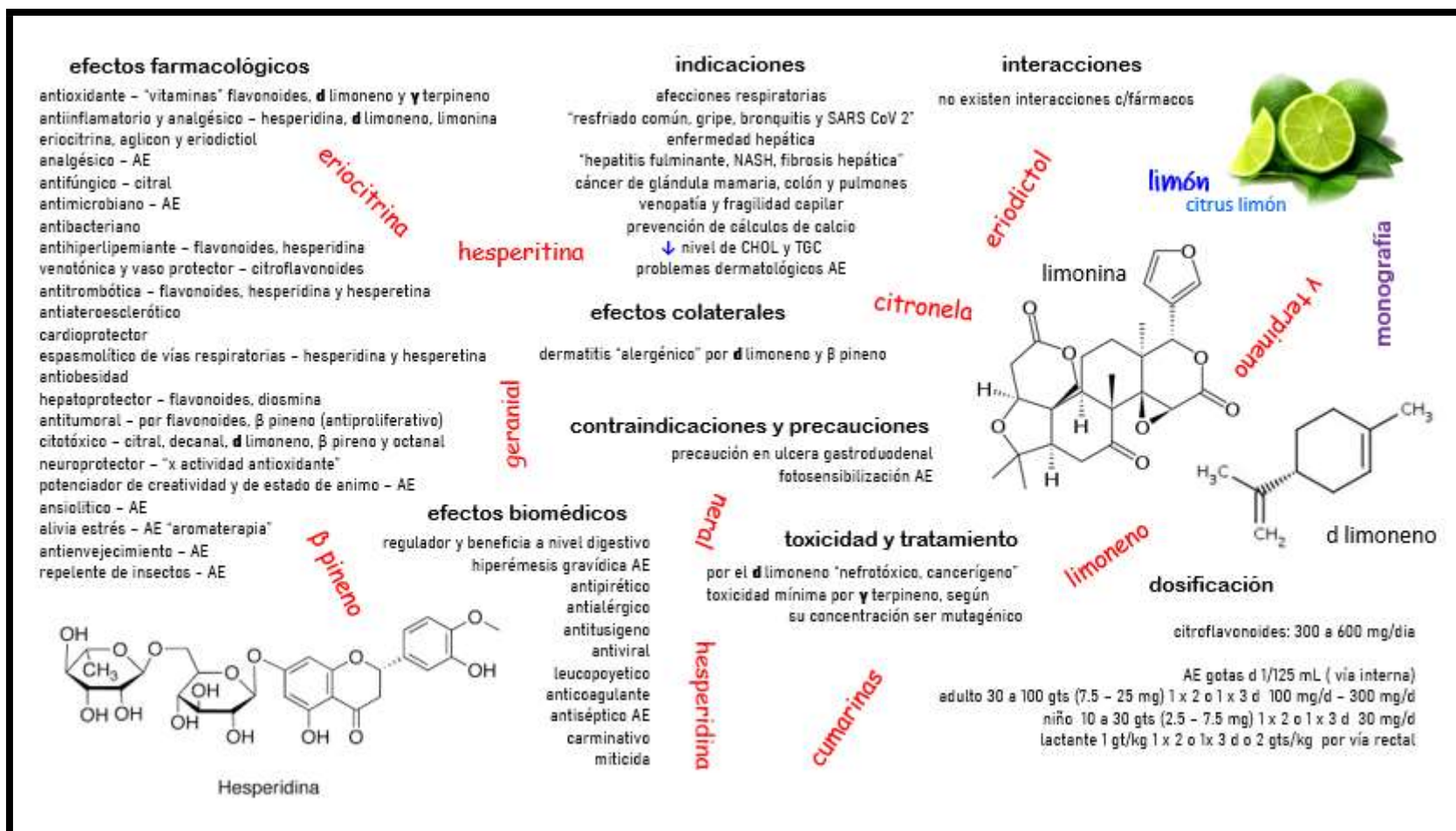
cariofileno

cinnamtanina B 1

monografía

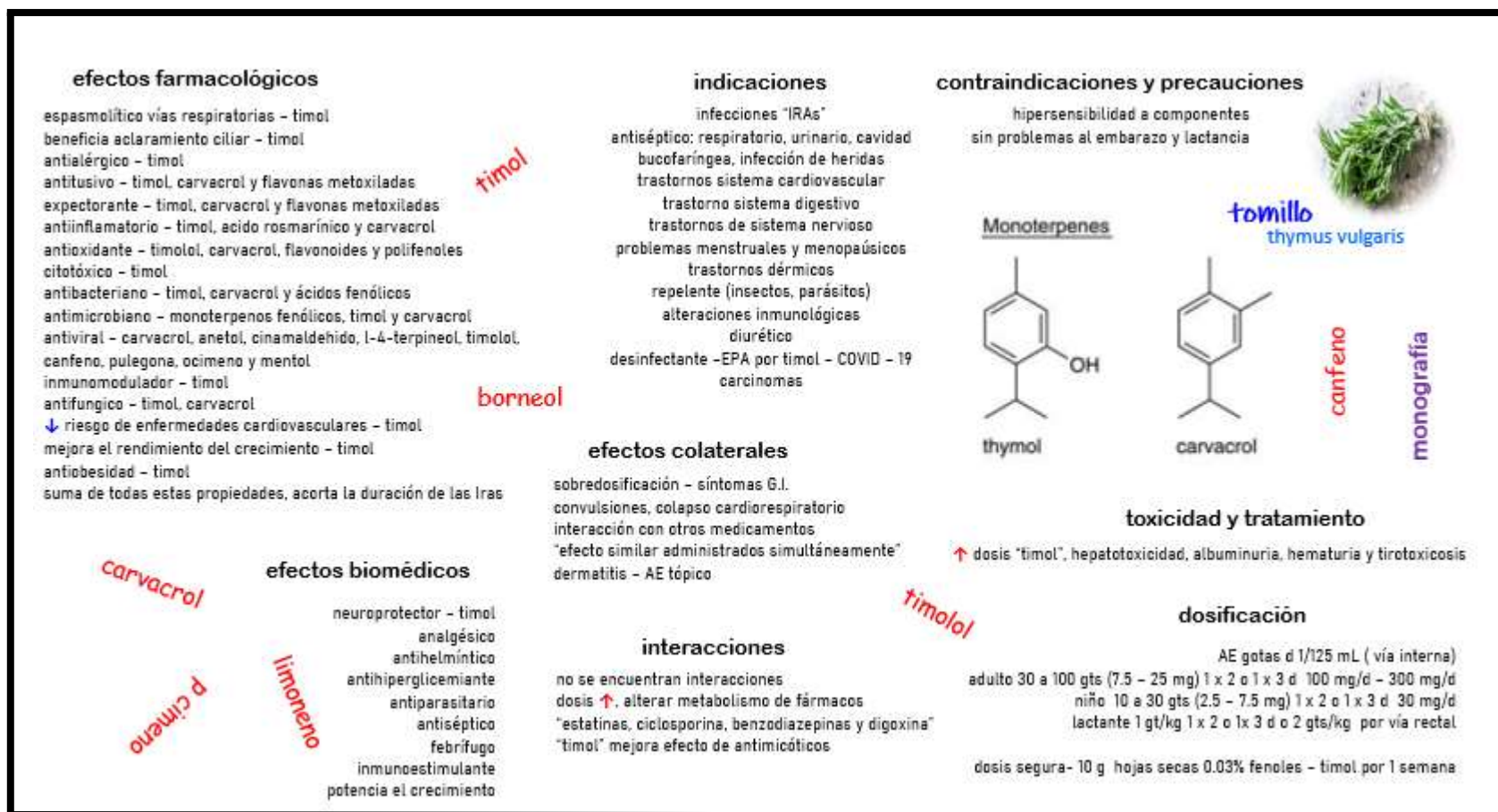
Infografía 2. Síntesis monográfica, *Cinnamomum zeylanicum* "canela".

Fuente: información recopilada de monografía del c. zeylanicum. Imagen diseñada por el Autor



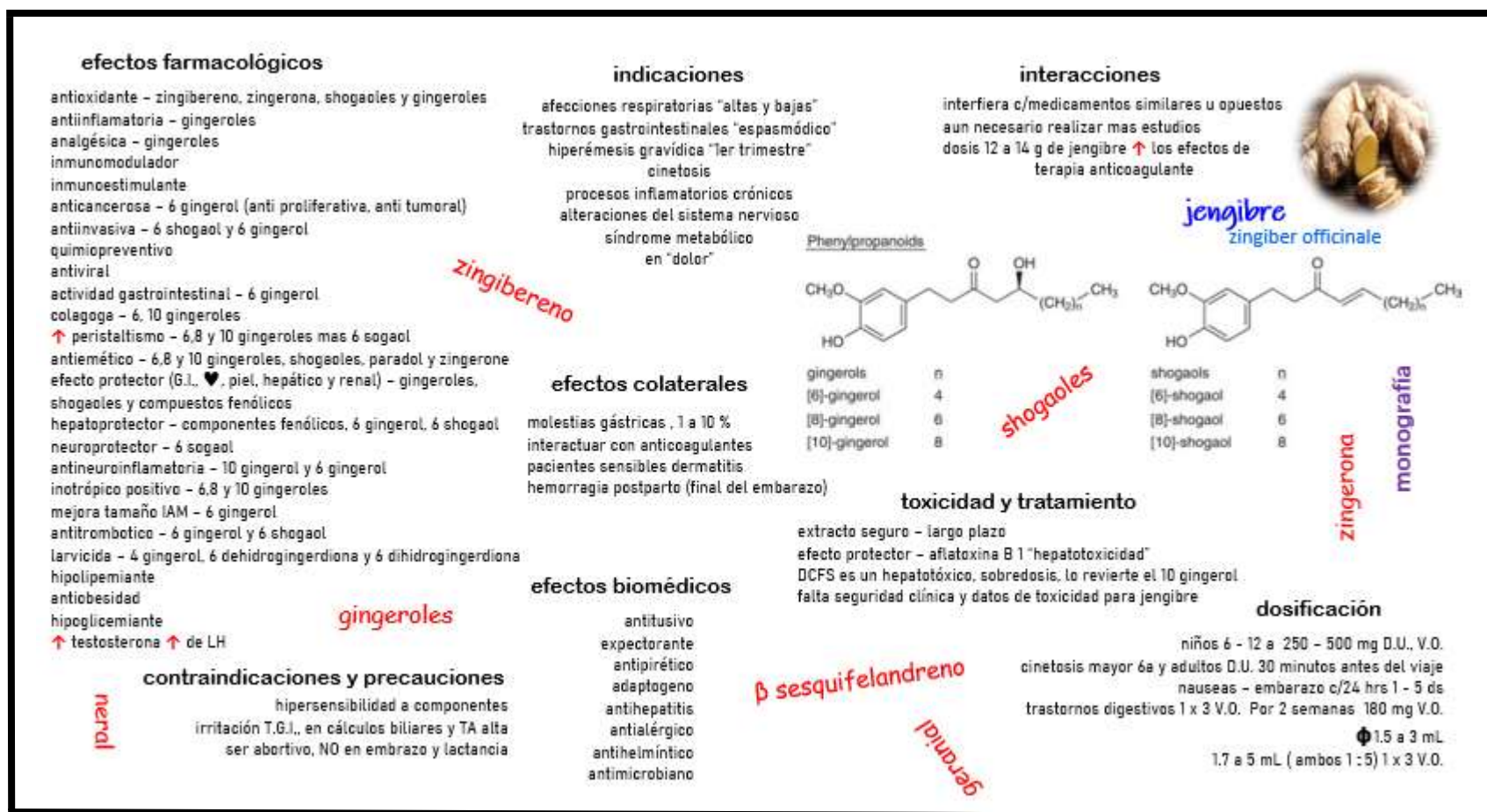
Infografía 3. Síntesis monográfica, *Citrus limonum* "limón".

Fuente: información recopilada de monografía del c. limonum. Imagen diseñada por el Autor



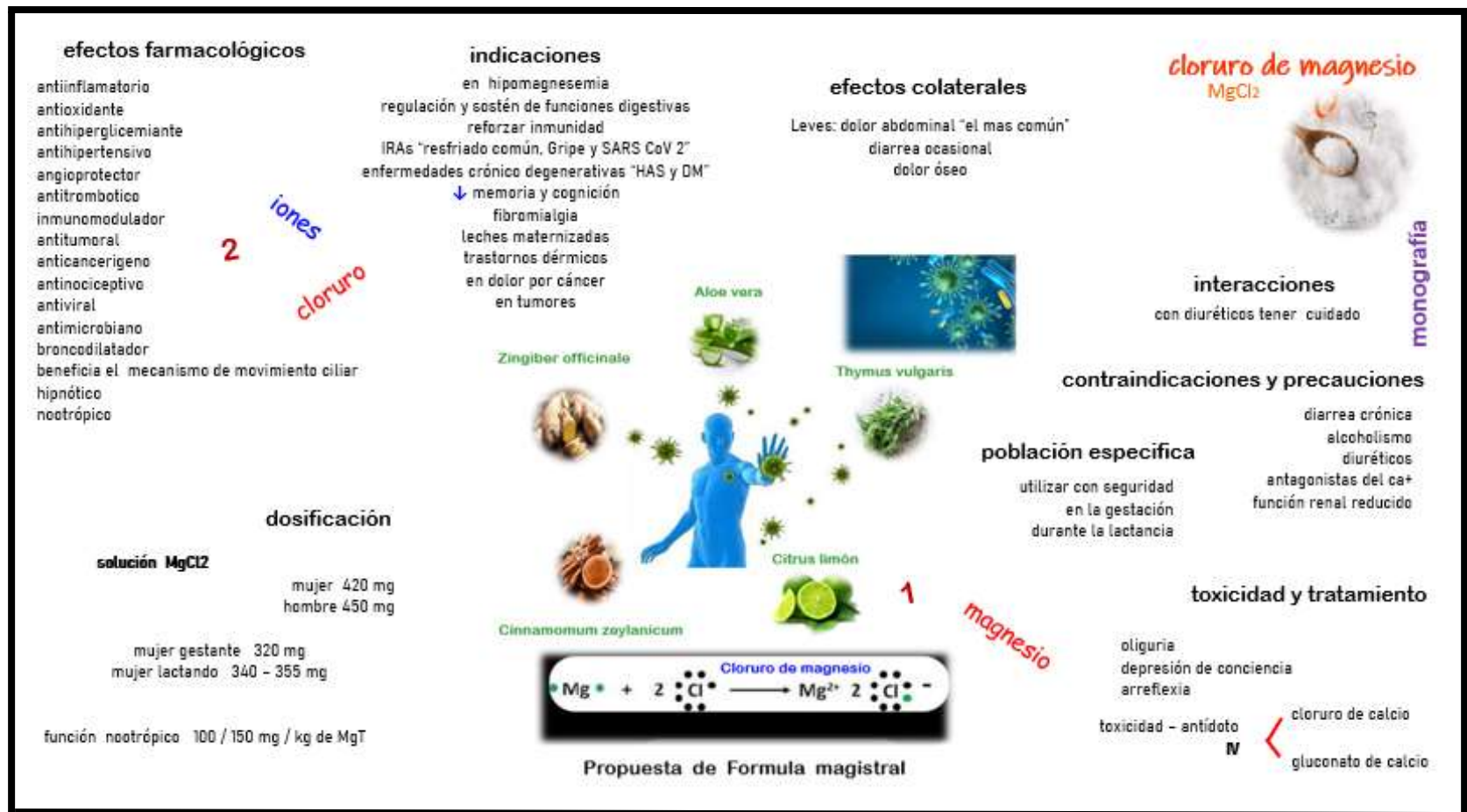
Infografía 4. Síntesis monográfica, *Thymus vulgaris* "tomillo".

Fuente: información recopilada de monografía del t. vulgaris. Imagen diseñada por el Autor




Infografía 5. Síntesis monográfica, *Zingiber officinale* "jengibre".

Fuente: información recopilada de monografía del z. officinale. Imagen diseñada por el Autor



Infografía 6. Síntesis monográfica, del Cloruro del magnesio "MgCl₂".

Fuente: información recopilada de monografía del MgCl₂. Imagen diseñada por el Autor



Propuesta de Fórmula magistral

	antimicrobiano	antioxidante	antiviral	resfriado común	influenza	COVID 19	antihistamínico	antiinflamatorio	IRAs	antibacteriano	inmunoestimulante	inmunomodulador	tropismo respiratorio	sistema mucociliar	antitrombótico	fibrinolítico	expectorante	anticoagulante	analgesico	venotónico - vasoprotector	sintomas - CC	antipirético	antialérgico	broncodilatador	acorta IRAs	antitussivo	mucolítico	hipoglucemiante	mejora permanencia ICU	mejora oxigenación	antineuroinflamatoria	antitumoral	antihipertensivo	hipnótico	monografías		
eucalyptus globulus																																					
cúrcuma longa																																					
pelargonium sidoides																																					
equinacea purpurea																																					
allium sativum																																					
aloe vera			S		S			S	S	S	S							S			S															S	
cinnamomum zeylanicum	C		C	C				C	C	C	C							C		C																C	
citrus limonum		L	L	L	L	L		L	L	L				L				L	L		L	L	L													L	
thymus vulgaris			T	T	T	T		T	T	T		T	T					T			T	T	T	T	T	T	T									T	
zingiber officinale		J	J	J		J		J	J	J	J	J		J				J			J					J	J	J	J	J	J					J	
CIMg	M	M	M	M	M	M		M	M			M	M	M				M	M	M				M			M					M	M	M	M		

Tabla 16. Reflexión de extractos herbolarios para la fórmula magistral, según: propiedades, efectos e indicaciones

Fuente: información recopilada de monografías. Imagen diseñada por el Autor

Abreviaturas: **S** – sábila, **C** – canela, **L** – limón, **T** – tomillo, **J** – jengibre y **M** - magnesio.



Casa abierta al Servicio
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

No. 02001
Matrícula: 2193820204

Fórmula magistral con
preparadas para el
tratamiento de infecciones
respiratorias virales.



BENJAMÍN AGUIÑEZ FLORES
ALUMNO

REVISÓ
MTRA. ROSALBA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTOR(A) DE SISTEMAS ESCOLARES

En la Ciudad de México, se presentaron a las 9:00 horas del día 21 del mes de diciembre del año 2022 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

- DR. GERARDO BLANCAZ FLORES
- DRA. MARÍA DE LOS ANGELES FORTIS BARRERA
- DR. ABRAHAM GIACOMAN MARTINEZ

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Idónea Comunicación de Resultados cuya denominación aparece al margen, para la obtención del diploma de:

ESPECIALIZACIÓN EN ACUPUNTURA Y FISIOTERAPIA
DE: BENJAMÍN ANTUNEZ FLORES

y de acuerdo con el artículo 79 fracción II del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

APROBAR

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBS

DR. JOSEFELIUS GOMEZ OLIVARES

PRESIDENTE

DR. GERARDO BLANCAZ FLORES

VOCAL

DRA. MARIA DE LOS ANGELES FORTIS
BARRERA

SECRETARIO

DR. ABRAHAM GIACOMAN MARTINEZ