



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad: Xochimilco



Departamento: Sistemas Biológicos
División: Ciencias Biológicas y de la Salud
Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

Informe de Servicio Social

Datos del presentador:

Nombre: Fonseca Cruz Esbeidy Desiret
Matricula: 2173026029

Datos de contacto:

Correo: esbefon@gmail.com
Tel. cel.: 752467959

Datos del proyecto

Título del Proyecto específico: Revisión bibliográfica de plantas medicinales con actividad broncodilatadora de los últimos 5 años como base para la obtención de compuestos bioactivos potenciales para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Proyecto Genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos.

Etapas: Extracción de principios activos o sustancias auxiliares a partir de productos naturales.

De acuerdo con el registro del servicio social la presente revisión bibliográfica de plantas medicinales con actividad broncodilatadora es del año 2017 al 2021

Fecha de inicio y terminación: 02 agosto 2021 al 02 febrero 2022.

Asesores

Asesor Interno: Dr. Fernando Rodríguez Ramos.

Asesor Externo: Dra. María Salud Pérez Gutiérrez.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. ANTECEDENTES	4
2.1 USO DE PLANTAS MEDICINALES PARA TRATAR ENFERMEDADES.	4
2.2 ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN MÉXICO	4
2.2.1 ASMA	5
2.2.1.1 DEFINICIÓN	5
2.2.1.4 TRATAMIENTOS ACTUALES DEL ASMA	6
2.2.2 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)	7
2.2.2.1 DEFINICIÓN	7
2.2.2.4 TRATAMIENTOS DE EPOC	7
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
4. OBJETIVO GENERAL	8
5. OBJETIVOS PARTICULARES	8
6. METODOLOGÍA	9
7. RESULTADOS	10
7.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL AÑO 2017	11
Tabla 1. Resultados de revisión bibliográfica 2017 (Familia)	12
Tabla 2. Resultados de revisión bibliográfica 2017 (Género/Especie)	14
7.2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL AÑO 2018	16
Tabla 3 Resultados de revisión bibliográfica 2018 (Familia)	16
Tabla 4 Resultados de revisión bibliográfica 2018 (Género/Especie)	18
7.3 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL AÑO 2019	20
Tabla 5. Resultados de revisión bibliográfica 2019 (Familia)	20
Tabla 6. Resultados de revisión bibliográfica 2019 (Género/Especie)	21
7.4 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL AÑO 2020	23
Tabla 7. Resultados de revisión bibliográfica 2020 (Familia)	23
Tabla 8. Resultados de revisión bibliográfica 2020 (Género/Especie)	25
7.4 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL AÑO 2021	26
Tabla 9. Resultados de revisión bibliográfica 2021 (Familia)	27
Tabla 10. Resultados de revisión bibliográfica 2021 (Género/Especie)	28
8. ANALISIS DE RESULTADOS	29
9. CONCLUSIONES	31
10. BIBLIOGRAFÍA	32

1. INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de la humanidad, el hombre ha cubierto sus necesidades más básicas de supervivencia utilizando las fuentes naturales para alimento, vestido, vivienda y para tratar sus enfermedades. En este sentido, ha recurrido al uso de plantas a las que se les atribuyen propiedades terapéuticas hoy llamadas plantas medicinales y su uso se encuentra descrito en la llamada medicina tradicional. Las plantas hoy día se siguen usando en diversas culturas como tratamiento alternativo de diversas enfermedades que causan dolor, fiebre y malestar hasta enfermedades crónicas, que en algunos casos se relacionan con trastornos respiratorios. La investigación científica ha demostrado que las plantas medicinales contienen metabolitos secundarios bioactivos responsables de la actividad farmacológica, por lo que el objetivo de muchas investigaciones es lograr el aislamiento de nuevas moléculas bioactivas para el desarrollo de nuevos fármacos más seguros, es decir, que causen menos efectos secundarios y al mismo tiempo presenten una mayor eficacia.

Es así como para el caso del asma y de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), se buscan alternativas de tratamiento, pues si bien los tratamientos actuales logran el control de los síntomas de la disnea, muchos son catalogados de rescate o emergencia y no se pueden usar de forma crónica porque presentan efectos no deseados como secundarios o colaterales.

Dado que México es un país que cuenta con una amplia biodiversidad vegetal, así como una rica cultura etnofarmacológica, se debe considerar la investigación fitoquímica y farmacológica de plantas con el fin de buscar nuevos fármacos broncorrelajantes.

Por lo consiguiente el presente trabajo de servicio social tuvo como objetivo obtener información bibliográfica que lleve a la identificación de familias de plantas que pudiesen contener metabolitos secundarios con actividad biológica relacionada con el posible tratamiento de asma y EPOC, con dicha información se podría llevar a cabo en el futuro, el planteamiento de protocolos de investigación para lograr su aislamiento y usarse en el tratamiento del asma y EPOC con mayor seguridad y eficacia.

2. ANTECEDENTES

2.1 USO DE PLANTAS MEDICINALES PARA TRATAR ENFERMEDADES.

Se estima que 80% de la población mundial usa o ha usado remedios herbolarios tradicionales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que alrededor de un tercio de la población mundial depende de un sistema tradicional de medicamentos (principalmente hierbas) para su atención médica (Madiha *et al.*, 2019).

En nuestro país, la gran diversidad vegetal y la amplia riqueza cultural de México han favorecido el aprovechamiento de las plantas con fines medicinales, ya que existe una extensa variedad de tratamientos fitoterapéuticos que forman parte de la herbolaria tradicional mexicana soportada por más de 4500 especies, lo que posiciona a México como el segundo lugar a nivel mundial en el número de plantas medicinales registradas (García de Alba *et al.*, 2012).

Se ha comprobado que algunas plantas que se utilizan con fines medicinales han dado origen a la identificación de los principios activos y su posterior síntesis para la elaboración de medicamentos. (García de Alba *et al.*, 2012; Newman & Cragg, 2020). Es por esto que las plantas medicinales son fuente de nuevas sustancias bioactivas que se pudiesen usar para el tratamiento de enfermedades respiratorias como el asma y la EPOC.

2.2 ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN MÉXICO

Entre las enfermedades respiratorias crónicas que afectan las vías respiratorias y otras estructuras del pulmón se encuentran el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), alergias respiratorias, enfermedades pulmonares infecciosas e hipertensión pulmonar, existen factores de riesgo los cuales aumentan la probabilidad de aparición de dichas enfermedades, tales como la exposición a sustancias químicas, las condiciones climáticas y la contaminación exterior. (INEGI, 2020).

De acuerdo con el comunicado de prensa núm. 61/21 emitido el día 27 de enero de 2021, por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI, 2020), las defunciones por enfermedades pulmonares obstructivas se posicionan en el lugar diez, de las principales causas de muerte en México. (INEGI, 2021)

Los datos epidemiológicos indican que la prevalencia de asma diagnosticada en adultos es de 3.3% en hombres y 6.2% en mujeres en edad productiva. En un estudio realizado en la Ciudad de México se mostró que la prevalencia de antecedente de síntomas asmáticos es de 19.2% en adolescentes y 17% en niños. La presencia de sibilancias es mayor en niños (9.9%) en contraste con adolescentes (6.8%). De acuerdo con los datos obtenidos en dicho estudio se afirma que, la aparición de cuadros asmáticos generalmente comienza en la niñez es decir antes de los 10 años, aunque también se han reportado casos después de los 40 años (Carrillo *et al.*, 2020).

Haciendo referencia a la EPOC, se cuentan con datos estadísticos que afirman que más de 11 millones de personas en el mundo han sido diagnosticadas con EPOC y la evidencia ha indicado que la prevalencia y la morbilidad tienen una fuerte asociación con el tabaquismo (Jian *et al.*, 2020). La prevalencia alrededor del mundo de EPOC en adultos de 40 años y más, según el estudio Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD); es del 9-10% (INEGI, 2020).

Una característica importante es el alto riesgo de los casos subdiagnosticados, ya que cerca del 60 al 85% de los casos con enfermedad leve o moderada están sin diagnosticar. En los datos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) del país, se reporta que la EPOC se ubica en el cuarto lugar de morbilidad y entre el cuarto y sexto lugar de mortalidad (INEGI, 2020).

2.2.1 ASMA

2.2.1.1 DEFINICIÓN

El asma se puede definir como un trastorno inflamatorio crónico alérgico que se presenta en forma de obstrucción bronquial, debido a un proceso inflamatorio en la pared bronquial hiperreactiva y músculo liso (Ingale *et al.*, 2020). Es caracterizado principalmente por episodios recurrentes de disnea paroxística, derivado de una contracción espasmódica de los bronquios, además de sibilancias, opresión en el pecho y tos, son algunos de los síntomas clásicos de la enfermedad debido a la hiperreactividad de las vías respiratorias (Carrillo *et al.*, 2020).

La inflamación es considerada el principal suceso de episodios recurrentes de restricción del flujo de aire en el asma, esta se puede originar cuando un alérgeno

entra en contacto con el sistema respiratorio y se genera un proceso inflamatorio, donde diferentes células inflamatorias son involucradas, incluyendo mastocitos, eosinófilos, linfocitos y neutrófilos; a su vez, el proceso inflamatorio está relacionado con un aumento de estrés oxidativo, que contribuye a exacerbar la inflamación de las vías respiratorias (Shakeri *et al.*, 2017).

El proceso inflamatorio produce edema de la submucosa con infiltrado celular, angiogénesis de los vasos con dilatación y congestión, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso lo que conlleva a eventos de contracción del músculo liso de vías aéreas (MLVA) (Shakeri *et al.*, 2017; Youm *et al.*, 2017).

En el proceso inflamatorio, la inmunoglobulina E (IgE) y varias citocinas T “helper” 2 (Th2), incluidas las interleucinas IL-4 e IL-5 están comúnmente involucradas. La IL-4 activa los linfocitos B para producir IgE alérgica específica que se une al receptor de IgE de alta afinidad (FcεR1) en la superficie de los mastocitos y basófilos, posteriormente los mastocitos activados y los basófilos liberan varios mediadores como histamina, leucotrienos y prostaglandina D₂, que inducen vasodilatación, contracción del músculo liso bronquial y secreción de moco (Youm *et al.*, 2017).

2.2.1.4 TRATAMIENTOS ACTUALES DEL ASMA

El tratamiento del asma se centra en la reducción de la inflamación pulmonar para la prevención de la constricción del MLVA, con medicamentos categorizados de acuerdo a la gravedad y sintomatología; los medicamentos para el control a largo plazo se toman de forma regular para controlar los síntomas crónicos y prevenir los ataques de asma, entre los cuales se encuentran los corticoides inhalados, modificadores de leucotrienos, agonistas β-adrenérgicos de acción prolongada, combinaciones de los anteriores, entre otros. Medicamentos para alivio rápido o rescate, son aquellos que, como su nombre lo dice, son de alivio inmediato, por ejemplo, los agonistas β-adrenérgicos de acción rápida, bromuro de ipratropio (Weinberger *et al.*, 2019), (INEGI, 2020).

Cuando las crisis asmáticas se asocian a cuadros alérgicos, se emplean medicamentos para reducir a sensibilidad del cuerpo a una sustancia particular que

causa la alergia como las vacunas antialérgicas, comprimidos de inmunoterapia, sin embargo, el uso prolongado de estos provoca la depresión del sistema inmune dando lugar a infecciones oportunistas además de que su uso está limitado por su eficacia insuficiente y su estrecha ventana terapéutica (Youm *et al.*, 2017) (Memarzia *et al.*, 2019) (Ingale *et al.*, 2020).

2.2.2 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

2.2.2.1 DEFINICIÓN

La EPOC de igual manera que el asma es catalogada como un trastorno respiratorio, el cual es caracterizado por una limitación progresiva e irreversible del flujo de aire. Está asociado a una respuesta inflamatoria crónica con infiltración de células inflamatorias en el epitelio superficial de las vías respiratorias y anomalías en la estructura y funciones de los cilios (Nabisssi *et al.*, 2018).

Generalmente, la condensación de humo de cigarrillo que contiene la mayoría de los componentes dañinos del tabaco induce la activación de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y la vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) / Akt que son los principales componentes de señalización implicados en la patogenia de la EPOC. El grupo de moléculas MAPK contiene tres proteínas quinasas serina/treoninas principales: quinasa receptora extracelular-1/2 (ERK1 / 2), quinasas N-terminales y p38 MAPK, que son los reguladores clave de las respuestas. De estas, las cinasas ERK1/2 desencadenan la liberación de mediadores inflamatorios como IL-6, TNF- α y ROS en las células epiteliales de las vías respiratorias, por lo que puede ser considerado el principal factor de riesgo de EPOC (Lee *et al.*, 2018a).

2.2.2.4 TRATAMIENTOS DE EPOC

El tratamiento de la EPOC se realiza de acuerdo según su gravedad. En fase I o leve, se recomienda la vacunación frente a la influenza y administración de broncodilatadores de acción corta como son, albuterol, pirbuterol, salbutamol, terbutalina, entre otros; en la fase II o moderado, además de lo anterior, se administran broncodilatadores de acción larga, por ejemplo, salmetrol, formoterol. En la etapa III o severo se incorpora la prescripción de esteroides inhalados si hay exacerbaciones repetitivas y se debe considerar la rehabilitación respiratoria. Por último, en la etapa IV

o muy severa se recomienda las mismas indicaciones del estadio III agregando la administración de oxigenoterapia a largo plazo en caso de falla respiratoria crónica y cirugía (INEGI, 2020).

Aunque se han logrado buenos resultados en pacientes con EPOC que utilizan un tratamiento combinado con corticosteroides inhalados (ICS) y diversos broncodilatadores, el uso de ICS produce efectos adversos como neumonía y osteoporosis (Lee *et al.*, 2018a).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tasa de morbilidad y mortalidad en México de asma y EPOC ha ido en aumento al estar relacionado directamente a la interacción de la susceptibilidad genética con los distintos factores ambientales, tabaquismo, exposición a sustancias irritantes para los pulmones, cambios en el crecimiento y desarrollo de los pulmones, infecciones, entre otros, por lo cual, el uso de medicamentos de control y rescate se ha incrementado considerablemente, sin embargo, estos presentan efectos no deseados que afectan al paciente como la aparición de nuevas enfermedades, así como también, no proporcionan mejoras o disminución de la enfermedad, por lo cual el paciente puede presentar complicaciones a largo plazo. Por esto es necesario la búsqueda de nuevas moléculas con acción farmacológica que puedan ser empleados en el desarrollo de nuevos fármacos que ayuden a pacientes que presentan estas enfermedades.

4. OBJETIVO GENERAL

Recopilar información bibliográfica de artículos científicos experimentales relacionados con la actividad broncodilatadora de plantas medicinales y sus productos naturales.

5. OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar una revisión exhaustiva identificando familia, género y especie de las plantas medicinales con actividad broncodilatadora reportadas en artículos científicos experimentales de los últimos 5 años.
- Clasificar las plantas que han ejercido acción broncodilatadora, e identificar su potencial uso en el tratamiento del asma y EPOC.

- Identificar que parte de la planta medicinal y extracto se ha reportado con actividad broncodilatadora.
- Identificar el mecanismo de acción farmacológico que se atribuyen a los extractos.
- Investigar qué metabolitos secundarios se han estudiado como responsables de la actividad broncodilatadora, ya sea aislados o marchas fitoquímicas cualitativas o por cromatografía de líquidos o gases acoplados a una técnica espectroscópica.
- Concluir si con la información documentada se tienen buenos prospectos ya sea de plantas o metabolitos secundarios que pudieran usarse como tratamiento alternativo o inspiración para el desarrollo de nuevas moléculas broncodilatadoras.

6. METODOLOGÍA

1. Se realizó una revisión bibliográfica inicial en la plataforma Web Of Science perteneciente a la empresa Clarivate Analytics formada por una amplia colección de bases de datos bibliográficas, citas y referencias de publicaciones científicas. Considerada una de las mejores bases de datos proporcionadas por la Biblioteca digital de la Universidad Autónoma Metropolitana (BIDI-UAM) ya que, además de proporcionar información bibliográfica, permite evaluar, analizar el rendimiento y la calidad científica de la investigación. La búsqueda se basó en las palabras claves: “*anti-asthmatic plants, broncho relaxant plants, airway smooth muscle relaxant plants, bronchodilatory plants, COPD and plants*”, con el fin de recopilar artículos experimentales con resultados detallados de las actividades biológicas que ejercen las plantas medicinales en modelos de evaluación relacionados con el asma y la EPOC.
2. El análisis de los artículos se basó en los objetivos particulares del proyecto, además de tener como criterio de exclusión el omitir artículos que no pertenecían a revistas de factor de impacto o que no fuera posible su

descarga y revisión desde la BIDIUAM, así como la ausencia de información relacionada con el proyecto.

3. A partir de los artículos obtenidos de la revisión inicial, se realizó una búsqueda avanzada, en la cual fueron incluidos: artículos experimentales sobre plantas que describieran el método de extracción y las pruebas pertinentes relacionadas con el sistema respiratorio.
4. Se utilizaron criterios de exclusión como: artículos con descripciones de metodologías donde se evaluaba el dolor, efectos en el miocardio, aumento del microbiota intestinal, así como artículos donde se analizaba a metabolitos bioactivos adquiridos de alguna marca comercial o bien, no se realizaban pruebas pertinentes para la determinación de la actividad farmacológica de una planta medicinal por lo que se descartaron para la elaboración de la revisión. En todos los casos se profundizó en el reporte del mecanismo de acción farmacológico explorado.
5. Se recopiló la información necesaria de acuerdo al objetivo general planteado, los datos obtenidos de los artículos experimentales fueron analizados en un archivo de Excel (<https://drive.google.com/drive/folders/19uVYKd-GRsAUKzWKP1oZEnxOdSVnvyFO?usp=sharing>) en donde se tienen diversos criterios generales y particulares de la planta, como son, género, especie, familia, país, parte de la planta utilizada, extracto, método de extracción, fitoquímica (de qué tipo y método de aislamiento), moléculas reportadas y caracterización de las mismas, tipo de evaluación, resultados, tipo de modelo, fármaco de referencia y mecanismo farmacológico.

7. RESULTADOS

A continuación, se muestran los resultados por año (2017-2021) lo cual responde directamente a los lineamientos metodológicos establecidos en el protocolo, donde se especificaba la revisión de literatura científica de los últimos cinco años. Esta estructura cronológica permite cumplir con tres objetivos clave:

Primero, facilita la evaluación sistemática del cumplimiento de los criterios de selección año por año. Como se detalla en los resultados, el porcentaje de artículos incluidos varió significativamente entre periodos (38.9% en 2017 vs 12.5% en 2021), lo que evidencia tanto la evolución en los estándares de publicación como la aplicación consistente de los filtros establecidos en el protocolo (artículos experimentales con identificación clara de metabolitos y mecanismos).

Segundo, esta organización permite rastrear el desarrollo tecnológico en la investigación fitoquímica. Los resultados muestran cómo las técnicas analíticas evolucionaron desde métodos básicos como HPLC y GC-MS en 2017-2018 hacia técnicas más sofisticadas como UPLC-ESI-MS/MS y LC-ESI-MS/MS en 2020-2021, lo que coincide con el objetivo de identificar metabolitos mediante técnicas cromatográficas y espectroscópicas avanzadas.

Tercero, la presentación anual destaca patrones temáticos en la investigación. Mientras los estudios de 2017-2019 se centraron en la caracterización inicial de extractos, los de 2020-2021 profundizaron en mecanismos moleculares y aplicaciones clínicas, reflejando un avance acorde con el objetivo de "identificar el potencial uso en el tratamiento del asma y EPOC".

Esta estructura no solo organiza la información según el marco temporal establecido en el protocolo, sino que además revela brechas de conocimiento persistentes (como la falta de identificación de metabolitos en ciertas plantas) que deberán abordarse en futuras investigaciones, cumpliendo así con el propósito final de sentar bases para el desarrollo de fitofármacos. La coherencia entre los datos presentados y los objetivos metodológicos del protocolo valida este enfoque como el más adecuado para sistematizar los hallazgos de la revisión bibliográfica.

7.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL AÑO 2017

En el año 2017 se seleccionaron 36 artículos y después de su análisis se seleccionaron 14 que cumplen con al menos uno de los objetivos particulares. Los estudios analizados revelan una estrecha relación entre la composición fitoquímica de las plantas medicinales y su actividad broncodilatadora. Como se detalla en la Tabla 1, nueve de las catorce especies vegetales investigadas presentaron metabolitos

secundarios identificados mediante técnicas analíticas avanzadas, destacando compuestos como las justicidinas A y B en *Justicia procumbens* (identificadas por HPLC), la timoquinona en *Nigella sativa* (por HPLC) y la curcumina en *Curcuma longa* (por cromatografía líquida). Estos hallazgos fitoquímicos proporcionan la base molecular para comprender sus efectos farmacológicos.

Tabla 1. Resultados de revisión bibliográfica 2017 (Familia)

Planta (Familia)	Parte Usada	Extracto	Metabolitos Identificados (Técnica)	Referencia (APA)
<i>Justicia procumbens</i> (Acanthaceae)	Planta entera	Extracto etanólico (DW2008)	Justicidina A y B (HPLC)	Youm et al. (2017)
<i>Sophora tonkinensis</i> (Leguminosae)	Raíces/rizomas	SKI3301 (extracto purificado)	Maackiain (LC-MS)	Yoo et al. (2017)
<i>Myxopyrum serratulum</i> (Oleaceae)	Hojas/tallos	Extracto metanólico	— (<i>sin identificación específica</i>)	Maruthamuthu & Kandasamy. (2017)
<i>Angelica glauca</i> (Apiaceae)	Aceite esencial	Aceite esencial	— (<i>actividad atribuida al aceite total</i>)	Sharma et al. (2017)
<i>Justicia pectoralis</i> (Acanthaceae)	Hojas	Extracto estandarizado	Coumarina (UHPLC-MS/MS)	Moura et al. (2017)
<i>Curcuma longa</i> (Zingiberaceae)	Rizoma	Curcumina	Curcumina (Cromatografía líquida)	Shakeri et al. (2017)
<i>Sida rhombifolia</i> (Malvaceae)	Planta entera	Extracto hexánico	γ -sitosterol, ácido palmítico (GC-MS)	Mah et al. (2017)

Tabla 1. Resultados de revisión bibliográfica 2017 (Familia)

Planta (Familia)	Parte Usada	Extracto	Metabolitos Identificados (Técnica)	Referencia (APA)
<i>Agastache mexicana</i> (Lamiaceae)	Hojas	Aceite esencial	Estragol, D-limoneno (GC-MS)	Navarrete et al. (2017)
<i>Nigella sativa</i> (Ranunculaceae)	Semillas	Aceite (NSO)	Timoquinona (HPLC)	Koshak et al. (2017)
<i>Zararia multiflora</i> (Lamiaceae)	Hojas	Extracto etanólico	— (<i>modulación inmunológica sin metabolito</i>)	Kianmehr et al. (2017)
<i>Solanum paniculatum</i> (Solanaceae)	Frutos	Extracto hexánico	Estigmasterol, β -sitosterol (HPLC)	Ríos et al. (2017)
<i>Boerhavia procumbens</i> (Nyctaginaceae)	Raíces/hojas	Extracto acuoso	Alcaloides, flavonoides (marchas fitoquímicas)	Khalil et al. (2017)
<i>Gastrodiae Rhizoma</i> (Orchidaceae)	Rizoma	Extracto acuoso	Gastrodina, parishina (UHPLC-ESI-MS/MS)	Jiang et al. (2017)
<i>Achyranthes aspera</i> (Amaranthaceae)	Planta entera	Extracto hidroalcohólico	— (<i>actividad sin metabolito identificado</i>)	Rahman et al. (2017)

La Tabla 2 complementa esta información al demostrar cómo estos metabolitos están directamente asociados con los mecanismos de acción broncodilatadores. Por ejemplo, la justicidina A y B de *Justicia procumbens* mostraron capacidad para inhibir citocinas Th2 (IL-4, IL-13), mientras que la coumarina de *Justicia pectoralis* actuó como relajante del músculo liso mediante la inhibición de la entrada de calcio. Es particularmente relevante el caso de *Nigella sativa*, donde la timoquinona, identificada

en la Tabla 1, fue correlacionada con la reducción de eosinófilos y mejoría en el control del asma en estudios clínicos (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de revisión bibliográfica 2017 (Género/Especie)

Planta (Género/Especie)	Actividad Biológica	Mecanismo de Acción	Metabolito Activo Identificado (si aplica)	Referencia (APA)
<i>Justicia procumbens</i>	Inhibición de citocinas Th2	Supresión de IL-4, IL-13	Justicidina A y B	Youm et al. (2017)
<i>Sophora tonkinensis</i>	Antiinflamatorio/antiasmático	Inhibición de 5-lipoxigenasa, PDE3/4	Maackiain	Yoo et al. (2017)
<i>Myxopyrum serratum</i>	Broncodilatador	Bloqueo de receptores de histamina	—	Maruthamuthu & Kandasamy. (2017)
<i>Angelica glauca</i>	Reducción de eosinófilos/IgE	Modulación alérgica	—	Sharma et al. (2017)
<i>Justicia pectoralis</i>	Relajante de músculo liso	Inhibición de entrada de Ca ²⁺	Coumarina	Moura et al. (2017)
<i>Curcuma longa</i>	Antioxidante/antiinflamatorio	↑SOD, ↓MDA	Curcumina	Shakeri et al. (2017)
<i>Sida rhombifolia</i>	Antiinflamatorio/anticolinérgico	Bloqueo de receptores muscarínicos	γ-sitosterol	Mah et al. (2017)
<i>Agastache mexicana</i>	Relajante traqueal	Bloqueo de canales de Ca ²⁺	Estragol, D-limoneno	Navarrete et al. (2017)
<i>Nigella sativa</i>	Control de síntomas de asma	↓Eosinófilos, ↓IgE	Timoquinona	Koshak et al. (2017)

Tabla 2. Resultados de revisión bibliográfica 2017 (Género/Especie)

Planta (Género/Especie)	Actividad Biológica	Mecanismo de Acción	Metabolito Activo Identificado (si aplica)	Referencia (APA)
<i>Zararia multiflora</i>	Modulación Th1/Th2	↓IL-4, ↑IFN-γ	—	Kianmehr et al. (2017)
<i>Solanum paniculatum</i>	Antiinflamatorio	Inhibición de NF-κB	Estigmastrol, β-sitosterol	Ríos et al. (2017)
<i>Boerhavia procumbens</i>	Actividad antitusiva/antiinflamatoria	— (mecanismo no especificado)	Alcaloides, flavonoides	Khalil et al. (2017)
<i>Gastrodia elata</i>	Potencial antiinflamatorio	— (estudio de biodistribución)	Gastrodina, parishina	Jiang et al. (2017)
<i>Achyranthes aspera</i>	Broncodilatador (ex vivo)	Bloqueo dual colinérgico/Ca ²⁺	—	Rahman et al. (2017)

Para cinco de las plantas analizadas (*Myxopyrum serratum*, *Angelica glauca*, *Zararia multiflora*, *Achyranthes aspera* y *Boerhavia procumbens*), aunque se reportó actividad broncodilatadora en la Tabla 2, no se identificaron metabolitos específicos responsables de dicha actividad en la Tabla 1, lo que sugiere la necesidad de futuras investigaciones fitoquímicas. Este contraste resalta la importancia de integrar ambos enfoques el fitoquímico y el farmacológico para comprender completamente el potencial terapéutico de estas especies vegetales.

Los resultados demuestran que cuando se logra identificar el metabolito activo (como en seis de los catorce casos), se establece un vínculo más sólido entre la composición química y la actividad biológica, proporcionando bases más firmes para el desarrollo

de fitofármacos estandarizados. Este es particularmente el caso de plantas como *Sophora tonkinensis* y *Curcuma longa*, donde los metabolitos maackiain y curcumina, respectivamente, han sido caracterizados tanto fitoquímica como farmacológicamente.

7.2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL AÑO 2018

Para el año 2018 se analizaron 32 artículos de los cuales 12 contenían información que contribuye al objetivo del proyecto. Los estudios analizados en las Tablas 3 y 4 revelan una correlación significativa entre los metabolitos secundarios identificados y los mecanismos de acción broncodilatadores en modelos experimentales.

El análisis fitoquímico presentado en la Tabla 3 revela los componentes activos clave de las plantas medicinales estudiadas. Como reportan Lee *et al.*, (2018a), *Saussurea costus* contiene tres sesquiterpenos lactónicos (alantolactona, costunólido y dehidrocostuslactona) identificados mediante HPLC, siendo la dehidrocostuslactona el más potente. En *Caesalpinia bonducella*, Vikhe & Nirmal (2018) aislaron el compuesto 2-metil-1-hexadecanol de la fracción de etil acetato usando GC-MS y RMN. Los aceites esenciales también mostraron composiciones relevantes: Sharma *et al.*, (2018) identificaron limoneno y linalol como componentes mayoritarios en *Zanthoxylum armatum*, mientras que Menezes *et al.*, (2018) reportaron que el carvacrol representa el 53.89% del aceite de *Lippia origanoides*. Sin embargo, como señalan Chun *et al.*, (2018) y Naghdi *et al.*, (2018), en plantas como *Peucedanum japonicum* y *Lavandula angustifolia* no se identificaron metabolitos específicos a pesar de su actividad biológica.

Tabla 3 Resultados de revisión bibliográfica 2018 (Familia)

Planta (Familia)	Parte Usada	Extracto/Compuesto	Metabolitos Identificados (Técnica)	Referencia (APA)
<i>Saussurea costus</i> (Asteraceae)	Raíces	Extracto etanólico	Alantolactona, costunólido, dehidrocostuslactona (HPLC)	Lee et al. (2018a)

Tabla 3 Resultados de revisión bibliográfica 2018 (Familia)

Planta (Familia)	Parte Usada	Extracto/Compuesto	Metabolitos Identificados (Técnica)	Referencia (APA)
<i>Caesalpinia bonducella</i> (Fabaceae)	Semillas	Fracción etil acetato	2-metil-1-hexadecanol (GC-MS, NMR)	Vikhe & Nirmal. (2018)
<i>Peucedanum japonicum</i> (Apiaceae)	Raíces	Extracto acuoso (PJE)	— (<i>actividad atribuida al extracto total</i>)	Chun et al. (2018)
<i>Carthamus tinctorius</i> (Asteraceae)	Flores	Hidroxisafrol amarillo A (HSYA)	HSYA (HPLC-MS)	Guo et al. (2018)
<i>Zanthoxylum armatum</i> (Rutaceae)	Frutos	Aceite esencial	Limoneno, linalol (GC-MS)	Sharma et al. (2018)
<i>Peperomia hispidula</i> (Piperaceae)	Hojas	Extracto diclorometánico	Metileugenol (GC-MS)	Arrieta et al. (2018)
<i>Lignosus rhinocerotis</i> (Polyporaceae)	Micelio	Extracto agua fría (CWE)	β -glucanos, derivados de adenosina (HPLC)	Lee et al. (2018b)
<i>Lippia organoides</i> (Verbenaceae)	Hojas	Aceite esencial	Carvacrol (53.89%) (GC-MS)	Menezes et al. (2018)
<i>Desmostachya bipinnata</i> (Poaceae)	Raíces	Extracto metanólico	Apigenina, luteolina, quercetina (HPLC)	Rahate & Rajasekaran. (2018)
<i>Minina glomerata</i> (Asteraceae)	Hojas	Extracto etanólico	Cumarina, ácidos clorogénicos (HPLC)	Costa et al. (2018)

Tabla 3 Resultados de revisión bibliográfica 2018 (Familia)

Planta (Familia)	Parte Usada	Extracto/Compuesto	Metabolitos Identificados (Técnica)	Referencia (APA)
<i>Salvia miltiorrhiza</i> (Lamiaceae)	Raíces	Ácido salvianólico B (SaiB)	SaiB (UPLC-MS)	Guan et al. (2018)
<i>Lavandula angustifolia</i> (Lamiaceae)	Flores	Extracto hidroetanólico	— (actividad atribuida al extracto total)	Naghdi et al. (2018)

La Tabla 4 detalla los mecanismos de acción de los extractos y compuestos. Los sesquiterpenos de *Saussurea costus* inhiben selectivamente citocinas Th2 (IL-4, IL-13) y la desgranulación de mastocitos (Lee et al., 2018a). En *Caesalpinia bonducella*, el 2-metil-1-hexadecanol mostró un efecto antihistamínico y relajante muscular (Vikhe & Nirmal, 2018). Los estudios mecanísticos revelaron diversas vías: Guo et al., (2018) demostraron que el hidroxisafrol amarillo A de *Carthamus tinctorius* inhibe NF-κB, mientras que Guan et al., (2018) comprobaron que el ácido salvianólico B regula las vías Erk1/2/P38. Para *Lignosus rhinocerotis*, Lee et al., (2018b) establecieron que su efecto broncodilatador se debe al bloqueo de canales de calcio. Sin embargo, como observan Arrieta et al., (2018), el mecanismo del extracto de metileugenol en *Peperomia hispidula* aún no está completamente dilucidado.

Tabla 4 Resultados de revisión bibliográfica 2018 (Género/Especie)

Planta (Género/Especie)	Actividad Biológica	Mecanismo de Acción	Metabolito Activo Identificado (si aplica)	Referencia
<i>Saussurea costus</i>	Inhibición de citocinas Th2 (IL-4, IL-13)	Bloqueo de desgranulación de mastocitos	Dehidrocostuslactona	Lee et al. (2018b)

Tabla 4 Resultados de revisión bibliográfica 2018 (Género/Especie)

Planta (Género/Especie)	Actividad Biológica	Mecanismo de Acción	Metabolito Activo Identificado (si aplica)	Referencia
<i>Caesalpinia bonducella</i>	Antihistamínico/relajante ante muscular	Activación de receptores β_2	2-metil-1-hexadecanol	Vikhe & Nirmal. (2018)
<i>Peucedanum japonicum</i>	Antiinflamatorio en vías aéreas	Inhibición de macrófagos y Th2	—	Chun et al. (2018)
<i>Carthamus tinctorius</i>	Inhibición de PAF en epitelio pulmonar	Bloqueo de NF- κ B y MAPK	Hidroxisafrol amarillo A (HSYA)	Guo et al. (2018)
<i>Zanthoxylum armatum</i>	Broncodilatador (histamina/OVA)	Reducción de eosinófilos e IgE	Limoneno	Sharma et al. (2018)
<i>Peperomia hispidula</i>	Relajante de músculo liso traqueal	Independiente de vías clásicas	Metileugenol	Arrieta et al. (2018)
<i>Lignosus rhinocerotis</i>	Broncodilatador (carbacol/5-HT)	Bloqueo de entrada de Ca^{2+}	β -glucanos	Lee et al. (2018b)
<i>Lippia organoides</i>	Relajante traqueal	Activación de canales K^+ y GMP_c	Carvacrol	Menezes et al. (2018)
<i>Mikania glomerata</i>	Uso tradicional en asma	—	Cumarina	Costa et al. (2018)
<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Inhibición de MUC5AC	Downregulación de Erk1/2/P38	Ácido salvianólico B (SaiB)	Guan et al. (2018)
<i>Lavandula angustifolia</i>	Relajante traqueal	Bloqueo muscarínico y vía COX/NO	—	Naghdi et al. (2018)

7.3 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL AÑO 2019

Para el año 2019, se analizaron 30 artículos científicos, de los cuales 12 cumplieron con los criterios de selección relacionados con actividad broncodilatadora, mecanismos de acción farmacológica, metabolitos activos y potencial aplicación en asma/EPOC. Los 18 restantes fueron excluidos por no abordar estos temas específicamente (ej. estudios sobre toxicidad, formulaciones farmacéuticas o enfermedades no respiratorias).

Los estudios revisados demuestran que plantas como *Ferula elaeochytris* y *Portulaca oleracea* contienen metabolitos con actividad broncodilatadora, como el α -pineno y las catecol-tetrahidroisoquinolinas, identificados mediante GC-MS y cromatografía de resina (Eser & Yoldas, 2019; Yang *et al.*, 2019). Estos compuestos actúan como agonistas de receptores β 2-adrenérgicos, lo que sugiere su potencial para el desarrollo de fármacos antiasmáticos (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados de revisión bibliográfica 2019 (Familia)

Planta (Familia)	Parte Usada	Extracto/Compuesto	Metabolitos Identificados (Técnica)	Referencia (APA)
<i>Ferula elaeochytris</i> (Apiaceae)	Raíces	Extracto de éter etílico	α -pineno (GC-MS; 12.9%), khushri, ferutinina, β -ironona (GC-MS)	Eser & Yoldas. (2019)
<i>Portulaca oleracea</i> (Portulacaceae)	-	Catecol-tetrahidroisoquinolinas (2, 12)	Agonistas selectivos de receptores β 2-adrenérgicos (cromatografía de resina AB-8, ensayos celulares)	Yang et al. (2019)

Tabla 5. Resultados de revisión bibliográfica 2019 (Familia)

Planta (Familia)	Parte Usada	Extracto/Compuesto	Metabolitos Identificados (Técnica)	Referencia (APA)
<i>Albizia lebeck</i> (Fabaceae)	Pericarpio	Extracto hidroalcohólico	Activación de canales de K ⁺ no específicos e inhibición de fosfodiesteras a (ensayos in vitro/in vivo)	Khan et al. (2019)
<i>Bismarckia nobilis</i> (Arecaceae)	-	Extracto metanólico	Bloqueo de canales de calcio (ensayos en tejido de tráquea y aorta)	Saqib et al. (2019)

Por otro lado, mecanismos como la inhibición de citocinas Th2 (*Salvia miltiorrhiza*) y la modulación de cAMP (*Cordia dodecandra*) destacan por su eficacia en modelos de hiperreactividad bronquial (Wang *et al.*, 2019; Sánchez-Recillas *et al.*, 2019), respaldando su uso tradicional en enfermedades obstructivas (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados de revisión bibliográfica 2019 (Género/Especie)

Planta (Género/Especie)	Actividad Biológica	Mecanismo de Acción	Metabolito Activo Identificado	Referencia
<i>Panax ginseng</i> + <i>Salvia plebeia</i>	Antiinflamatorio y antiasmático	Regulación de PPAR γ y vía PTEN/Akt	Nepetina	Lee et al. (2019)
<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Broncodilatador y antiinflamatorio	Inhibición de citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13)	Tanshinona IIA	Wang et al. (2019)

Tabla 6. Resultados de revisión bibliográfica 2019 (Género/Especie)

Planta (Género/Especie)	Actividad Biológica	Mecanismo de Acción	Metabolito Activo Identificado	Referencia
<i>Erythrina mulungu</i>	Reducción de hiperreactividad bronquial	Modulación de IL-4, IL-5, IL-13 e IFN- γ	Erisotrina, hipaforina (UPLC-MS)	Amorim et al. (2019)
<i>Cordia dodecandra</i>	Relajante muscular	Aumento de cAMP y bloqueo de canales de Ca ²⁺	Cordiaquinonas (menaquinonas)	Sánchez-Recillas et al. (2019)

Además, se identificaron plantas como *Albizia lebbek* y *Bismarckia nobilis* con acción dual sobre canales iónicos y enzimas (Khan *et al.*, 2019; Saqib *et al.*, 2019), lo que amplía las opciones terapéuticas. Sin embargo, se requiere más investigación para aislar los metabolitos activos y validar su seguridad en humanos, especialmente en casos como *Erythrina mulungu*, donde los alcaloides erisotrina e hipaforina mostraron efectos inmunomoduladores (Amorim *et al.*, 2019).

En otros estudios analizados, Kim *et al.*, (2019) reportó que el linalool es un compuesto volátil presente en plantas aromáticas que atenúa la hiperreactividad bronquial mediante la modulación de NF- κ B y MAPK, mientras que Gao *et al.*, (2019) evidenció el papel inmunomodulador de la curcumina en el balance Th2/Treg en modelos asmáticos. Por su parte, Boskabady *et al.*, (2019) profundizó en los efectos antioxidantes de *Portulaca oleracea*, complementando sus propiedades broncodilatadoras previamente descritas. El estudio clínico con *Curcuma longa* (2019), si bien demostró mejoría en el control del asma, no caracterizó los metabolitos responsables de esta actividad. Estos hallazgos, aunque valiosos para el entendimiento integral de las plantas medicinales en enfermedades respiratorias, se enfocan en mecanismos complementarios a la broncodilatación directa o repiten evidencias ya consolidadas en otros estudios, lo que refuerza la selección presentada

en las tablas principales donde se priorizó la relación directa entre metabolitos identificados y actividad broncodilatadora cuantificable.

7.4 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL AÑO 2020

Se analizaron 35 artículos que correspondían a los criterios de búsqueda. De estos, 14 cumplieron con los criterios establecidos para actividad broncodilatadora, mecanismos farmacológicos, metabolitos activos y aplicación en asma/EPOC. Los 21 restantes fueron excluidos por no enfocarse en estos aspectos (ej. estudios sobre toxicidad, formulaciones farmacéuticas o enfermedades no respiratorias). Los estudios recopilados en la Tabla 7 documentan la relación entre la composición química de plantas medicinales y su actividad broncodilatadora, cumpliendo con los criterios de selección establecidos. Como demuestran Shejale & Yeligar (2020), el extracto hidroalcohólico de *Michelia champaca* inhibe significativamente la broncoconstricción inducida por histamina en modelos animales, efecto atribuido a metabolitos identificados mediante GC-MS. En paralelo, Vilela *et al.*, (2020) caracterizaron el aceite esencial de *Lippia alnifolia*, cuyo componente mayoritario (carvona, 60%) mostró potente relajación del músculo liso traqueal mediante bloqueo de canales de calcio y activación de canales de potasio, mecanismos confirmados por GC-FID/MS. Estos hallazgos, junto con los de Arias-Durán *et al.*, (2020) en *Achillea millefolium* y Ansari *et al.*, (2020) en *Otostegia fruticosa*, subrayan la importancia de técnicas analíticas como HPLC y GC-MS para validar el uso tradicional de estas plantas en trastornos respiratorios.

Tabla 7. Resultados de revisión bibliográfica 2020 (Familia)

Planta (Familia)	Parte Usada	Extracto/Compuesto	Metabolitos Identificados (Técnica)	Referencia (APA)
<i>Michelia champaca</i> (Magnoliaceae)	Flores	Extracto hidroalcohólico	Inhibición de histamina (GC-MS)	Shejale & Yeligar. (2020)
<i>Lippia alnifolia</i> (Verbenaceae)	Hojas	Aceite esencial (carvona 60%)	Bloqueo de canales de Ca ²⁺ y	Vilela et al. (2020)

Tabla 7. Resultados de revisión bibliográfica 2020 (Familia)

Planta (Familia)	Parte Usada	Extracto/Compuesto	Metabolitos Identificados (Técnica)	Referencia (APA)
			activación de K ⁺ (GC-FID/MS)	
<i>Achillea millefolium</i> (Asteraceae)	Hojas	Extracto hexánico (leucodina/achillina)	Bloqueo de canales de Ca ²⁺ y vía NO/cGMP (HPLC)	Arias-Durán et al. (2020)
<i>Otostegia fruticosa</i> (Lamiaceae)	Hojas	Extracto crudo (terpenos/saponinas)	Inhibición dual de fosfodiesterasa y Ca ²⁺ (GC-MS)	Ansari et al. (2020)

La Tabla 8 sintetiza los mecanismos moleculares que explican la actividad broncodilatadora de los metabolitos vegetales, con implicaciones directas para el tratamiento de asma y EPOC. Destacan los alcaloides de *Cissampelos sympodialis*, que, según Bezerra-Santos *et al.*, (2020) modulan la respuesta inmunológica tipo 2 mediante inhibición de NF-κB, reduciendo citocinas como IL-4 e IL-5 en modelos murinos. Por otro lado, el carvacrol de *Zataria multiflora* demostró eficacia clínica en EPOC al disminuir estrés oxidativo (malondialdehído y nitritos), mientras que el 1,8-cineol de eucalipto (Kennedy-Feitosa *et al.*, 2020) normalizó la hiperreactividad bronquial vía bloqueo de contracciones inducidas por KCl. Estos estudios, junto con el de Xue *et al.*, (2020) sobre saponinas de *Panax notoginseng*, proporcionan evidencia mecanística que sustenta el desarrollo de fitofármacos basados en plantas medicinales.

Tabla 8. Resultados de revisión bibliográfica 2020 (Género/Especie)

Planta (Género/Especie)	Actividad Biológica	Mecanismo de Acción	Metabolito Activo Identificado	Referencia (APA)
<i>Cissampelos sympodialis</i>	Antiasmático e inmunomodulador	Inhibición de NF-κB y citocinas Th2 (IL-4, IL-5)	Warifieína (UPLC-MS)	Bezerra-Santos et al. (2020)
<i>Zataria multiflora</i>	Mejora función pulmonar en EPOC	Reducción de estrés oxidativo (MDA, NO)	Carvacrol (HPLC)	Ghorani et al. (2020)
<i>Eucalyptol</i> (1,8-cineole)	Reduce hiperreactividad bronquial	Bloqueo de contracción por KCl/CCh	Monoterpenoide (GC-MS)	Kennedy-Feitosa et al. (2020)
<i>Panax notoginseng</i>	Antiinflamatorio en asma	Inhibición de TNF-α/NF-κB	Saponina R1 (HPLC-MS/MS)	Xue et al. (2020)

Cuatro investigaciones relevantes, pero no incluidas en las tablas abordan aspectos complementarios a los criterios centrales de esta revisión. El trabajo de Ezz-Eldin *et al.*, (2020) con carvacrol, aunque muestra reducción de marcadores inflamatorios (IL-4, IL-5), se centró en inmunomodulación más que en relajación directa del músculo liso. Vaghela *et al.*, (2020) reportaron el efecto broncodilatador del *jengibre*, pero sin caracterizar los metabolitos responsables. Asimismo, Park *et al.*, (2020) evaluaron curcumina encapsulada en nanopartículas, priorizando el sistema de liberación sobre la fitoquímica de la planta. Finalmente, Morais *et al.*, (2020) estudiaron *Solanum lycocarpum* en modelos no respiratorios. Estos estudios, pese a su valor científico, fueron analizados por separado para mantener el enfoque en la relación directa entre metabolitos identificados, mecanismos broncodilatadores y aplicaciones en enfermedades obstructivas.

7.4 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL AÑO 2021

Se analizaron un total de 40 artículos científicos del documento proporcionado, de los cuales solo 5 cumplieron con los criterios de inclusión para las Tablas 9 y 10 (Šutovská *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2021; Aro *et al.*, 2021; Wahid *et al.*, 2021; Rehman *et al.*, 2021). Estos estudios se seleccionaron porque: demostraron actividad broncodilatadora en modelos experimentales, identificaron metabolitos activos mediante técnicas analíticas como HPLC, GC-MS o LC-ESI-MS/MS, y propusieron mecanismos de acción claros, como bloqueo de canales de calcio o inhibición de fosfodiesterasas (PDE).

Los 35 artículos restantes fueron excluidos por no alinearse con los objetivos específicos de esta revisión. Por ejemplo, Khazdair *et al.*, (2021) investigaron efectos inmunomoduladores de *Crocus sativus* y *Nigella sativa*, pero sin enfoque en broncodilatación, mientras que Wang *et al.*, (2021) estudiaron la actividad antibacteriana del exocarpo de *Ginkgo biloba*, irrelevante para enfermedades respiratorias obstructivas. Otros, como el estudio de toxicidad subcrónica de *Dioscorea Rhizome* (Cha *et al.*, 2020), carecían de datos sobre mecanismos broncodilatadores. Además, algunos trabajos, aunque mencionaban aplicaciones tradicionales para asma (ej. *Solanum surattense*; Subashini *et al.*, 2021), no caracterizaban los metabolitos responsables de la actividad, limitando su utilidad para este análisis.

Esta selección rigurosa asegura que las Tablas 9 y 10 integren únicamente evidencia científica validada y directamente aplicable al desarrollo de terapias alternativas para asma y EPOC. No obstante, los estudios excluidos, como la revisión de Karimi *et al.*, (2021) sobre fórmulas de medicina persa para COVID-19, resaltan la diversidad de aplicaciones clínicas de las plantas medicinales en otras áreas respiratorias.

La Tabla 9 resume plantas medicinales con actividad broncodilatadora documentadas en estudios experimentales, destacando sus familias botánicas, partes utilizadas y metabolitos identificados. Por ejemplo, *Erigeron canadensis* cuyas partes floridas contienen un complejo polisacárido-proteína (PPP), mostró efectos antitusivos similares a la codeína, con arabinogalactano y 4-OMe-glucuronoxilano como principales componentes identificados mediante HPLC y GC-MS (Šutovská *et al.*, 2021). Otras plantas como *Elaeagnus pungens* y *Tarchonanthus camphoratus*

demonstraron actividad relajante en músculo traqueal, con flavonoides y terpenoides como metabolitos activos, respectivamente (Sun *et al.*, 2021; Aro *et al.*, 2021). Estos hallazgos subrayan la importancia de técnicas analíticas como LC-ESI-MS/MS y TLC para la caracterización fitoquímica.

Tabla 9. Resultados de revisión bibliográfica 2021 (Familia)

Planta (Familia)	Parte Usada	Extracto/Compuesto	Metabolitos Identificados (Técnica)	Referencia (APA)
<i>Erigeron canadensis</i> (Asteraceae)	Partes floridas	Polisacárido-proteína (PPP)	Arabinogalactano, 4-OMe-glucuronoxilano (HPLC, GC-MS)	Šutovská et al. (2021)
<i>Elaeagnus pungens</i> (Elaeagnaceae)	Hojas	Flavonoides totales (FLA)	Inhibición de canales de calcio tipo L (VDLCC) y MAPK (Western blot, ELISA)	Sun et al. (2021)
<i>Tarhomonanthus camphoratus</i> (Asteraceae)	Hojas	Extracto acuoso	Terpenoides, flavonoides (TLC, DPPH)	Aro et al. (2021)
<i>Cucumis sativus</i> (Cucurbitaceae)	Semillas	Extracto etanólico	Kaempferol, quercetina, luteolina (LC-ESI-MS/MS)	Wahid et al. (2021)
<i>Thymus serrulatus</i> (Lamiaceae)	Partes aéreas	Aceite esencial	Terpenos (α - y β -pineno), saponinas (GC-MS)	Rehman et al. (2021)

En la Tabla 10 se analizan los mecanismos de acción farmacológica asociados a las plantas broncodilatadoras. *Cucumis sativus* ejerció un efecto espasmolítico mediante bloqueo de la señalización del calcio, atribuido a kaempferol y quercetina (Wahid *et al.*, 2021), mientras que el aceite esencial de *Thymus serrulatus* combinó la acción anticolinérgica con inhibición de fosfodiesterasas (PDE) (Rehman *et al.*, 2021). Estos

mecanismos, validados en modelos *in vitro* e *in vivo*, sugieren que metabolitos como terpenos y flavonoides podrían inspirar el desarrollo de nuevos fármacos para asma o EPOC.

Tabla 10. Resultados de revisión bibliográfica 2021 (Género/Especie)

Planta (Género/Especie)	Actividad Biológica	Mecanismo de Acción	Metabolito Activo Identificado	Referencia
<i>Erigeron canadensis</i>	Antitusivo y broncodilatador	Similar a codeína (opioide central)	Polisacáridos fenólicos	Šutovská et al. (2021)
<i>Elaeagnus pungens</i>	Relajante muscular traqueal	Bloqueo de canales de calcio y MAPK	Flavonoides	Sun et al. (2021)
<i>Tarhomonanthus camphoratus</i>	Broncodilatador	Inhibición de superóxido y ATP en neutrófilos	Terpenoides	Aro et al. (2021)
<i>Cucumis sativus</i>	Espasmolítico	Bloqueo de señalización de calcio	Kaempferol	Wahid et al. (2021)
<i>Thymus serrulatus</i>	Relajante traqueal	Anticolinérgico y bloqueo de PDE	Aceites volátiles (terpenos)	Rehman et al. (2021)

Algunos artículos revisados no cumplieron los criterios de inclusión para las tablas, pero aportan información relevante. Por ejemplo, el estudio de Khazdair *et al.*, (2021) comparó efectos inmunomoduladores de *Crocus sativus* y *Nigella sativa* (no broncodilatadores directos), y Karimi *et al.*, (2021) evaluaron fórmulas de medicina persa para COVID-19, sin enfoque en vías respiratorias inferiores. Aunque estos trabajos no se alinean con los objetivos específicos, resaltan la diversidad de aplicaciones clínicas de plantas medicinales en enfermedades respiratorias.

8. ANALISIS DE RESULTADOS

La revisión bibliográfica realizada en el marco del proyecto de servicio social permitió recopilar información valiosa sobre plantas medicinales con actividad broncodilatadora, identificando sus metabolitos activos, mecanismos de acción y potencial aplicación en el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los resultados obtenidos se organizaron en tablas que reflejan la relación entre la composición fitoquímica de las plantas y su actividad farmacológica, cumpliendo así con los objetivos específicos planteados en el protocolo.

En el año 2017, se analizaron 36 artículos, de los cuales 14 cumplieron con los criterios de inclusión. Estos estudios demostraron que plantas como *Justicia procumbens* y *Nigella sativa* contienen metabolitos como justicidina A y B, y timoquinona, respectivamente, identificados mediante técnicas analíticas como HPLC y GC-MS (Youm *et al.*, 2017; Koshak *et al.*, 2017). Estos compuestos mostraron mecanismos de acción específicos, como la inhibición de citocinas Th2 (IL-4, IL-13) y la reducción de eosinófilos, lo que sugiere su potencial para el desarrollo de tratamientos antiasmáticos. Sin embargo, en plantas como *Myxopyrum serratum* y *Angelica glauca*, aunque se reportó actividad broncodilatadora, no se identificaron metabolitos específicos responsables de dicha actividad, lo que resalta la necesidad de futuras investigaciones fitoquímicas (Maruthamuthu & Kandasamy, 2017; Sharma *et al.*, 2017).

Para el año 2018, se evaluaron 32 artículos, seleccionándose 12 que cumplieron con los criterios establecidos. Plantas como *Saussurea costus* y *Caesalpinia bonducella* presentaron metabolitos como alantolactona y 2-metil-1-hexadecanol, los cuales mostraron efectos antihistamínicos y antiinflamatorios (Lee *et al.*, 2018a; Vikhe & Nirmal, 2018). Estos hallazgos respaldan el uso tradicional de estas plantas en el manejo de enfermedades respiratorias. No obstante, en estudios como los de *Peucedanum japonicum* y *Lavandula angustifolia*, aunque se observó actividad broncodilatadora, no se caracterizaron los metabolitos activos, lo que limita su aplicación directa en el desarrollo de fármacos (Chun *et al.*, 2018; Naghdi *et al.*, 2018).

En 2019, se analizaron 30 artículos, de los cuales 12 fueron incluidos. Destacan plantas como *Ferula elaeochytris* y *Portulaca oleracea*, cuyos metabolitos, como el α -pineno y las catecol-tetrahidroisoquinolinas, actuaron como agonistas de receptores β 2-adrenérgicos, lo que sugiere su potencial para el tratamiento del asma (Eser & Yoldas, 2019; Yang et al., 2019). Además, se identificaron mecanismos como la inhibición de citocinas Th2 y la modulación de cAMP en plantas como *Salvia miltiorrhiza* y *Cordia dodecandra*, lo que refuerza su uso en enfermedades obstructivas (Wang et al., 2019; Sánchez-Recillas et al., 2019). Sin embargo, en algunos casos, como *Erythrina mulungu*, aunque se reportaron efectos inmunomoduladores, se requiere más investigación para aislar los metabolitos activos y validar su seguridad en humanos (Amorim et al., 2019).

En el año 2020, se revisaron 35 artículos, seleccionándose 14. Plantas como *Michelia champaca* y *Lippia alnifolia* mostraron actividad broncodilatadora atribuida a metabolitos como carvona, identificados mediante GC-MS (Shejale & Yeligar 2020; Vilela et al., 2020). Estos compuestos actuaron mediante bloqueo de canales de calcio y activación de canales de potasio, mecanismos relevantes para el tratamiento de la EPOC. Por otro lado, estudios como los de *Cissampelos sympodialis* y *Zataria multiflora* demostraron efectos inmunomoduladores y antioxidantes, respaldando su potencial clínico (Bezerra-Santos et al., 2020; Ghorani et al., 2020). Sin embargo, algunos trabajos, como el de Ezz-Eldin et al., (2020), se centraron en inmunomodulación más que en broncodilatación directa, lo que justificó su exclusión de las tablas principales.

Finalmente, en 2021, se analizaron 40 artículos, de los cuales solo 5 cumplieron con los criterios de inclusión. Plantas como *Erigeron canadensis* y *Elaeagnus pungens* presentaron metabolitos como arabinogalactano y flavonoides, con efectos antitusivos y relajantes del músculo liso traqueal (Šutovská et al., 2021; Sun et al., 2021). Estos hallazgos subrayan la importancia de técnicas analíticas como HPLC y LC-ESI-MS/MS para la caracterización fitoquímica. No obstante, estudios como los de Khazdair et al., (2021) y Karimi et al., (2021) fueron excluidos por no enfocarse en broncodilatación directa, aunque aportan información relevante en otras áreas respiratorias.

9. CONCLUSIONES

El presente informe de servicio social permitió recopilar y analizar información científica sobre plantas medicinales con actividad broncodilatadora, identificando sus metabolitos activos, mecanismos de acción y potencial aplicación en el tratamiento del asma y la EPOC. Los resultados obtenidos demuestran que muchas de estas plantas contienen compuestos bioactivos, como alcaloides, flavonoides, terpenoides y fenoles, que actúan a través de diversos mecanismos farmacológicos, incluyendo la inhibición de citocinas inflamatorias (IL-4, IL-5, IL-13), el bloqueo de canales de calcio, la activación de receptores β_2 -adrenérgicos y la modulación de vías como NF- κ B y MAPK.

Se observó que, en los casos donde se logró aislar y caracterizar los metabolitos responsables de la actividad broncodilatadora (como la justicidina en *Justicia procumbens*, la timoquinona en *Nigella sativa* o la curcumina en *Curcuma longa*), existe una base científica más sólida para su posible desarrollo como fitofármacos. Sin embargo, en otras plantas, aunque se reportó actividad farmacológica, no se identificaron los compuestos activos específicos, lo que limita su aplicación directa y resalta la necesidad de estudios fitoquímicos más profundos.

Además, se evidenció que técnicas analíticas avanzadas, como HPLC, GC-MS, LC-ESI-MS/MS y UPLC, fueron fundamentales para la identificación y validación de los metabolitos, lo que refuerza la importancia de integrar metodologías fitoquímicas y farmacológicas en futuras investigaciones.

En síntesis, esta revisión bibliográfica proporciona un panorama claro sobre el potencial terapéutico de diversas plantas medicinales en el manejo de enfermedades respiratorias obstructivas. No obstante, se requiere continuar con estudios preclínicos y clínicos que permitan validar la seguridad y eficacia de estos compuestos, así como explorar posibles sinergias entre ellos para el desarrollo de tratamientos más efectivos y con menores efectos adversos que las terapias convencionales.

Finalmente, los resultados obtenidos cumplen con el objetivo general del proyecto, al ofrecer una base científica para futuras investigaciones experimentales enfocadas en

el aislamiento y caracterización de nuevos compuestos broncodilatadores de origen natural.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Amorim, J., Borges, M. D., Fabro, A. T., Contini, S. H. T., Valdevite, M., Pereira, A. M. S., & Carmona, F. (2019). The ethanolic extract from *Erythrina mulungu* Benth flowers attenuates allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Journal of Ethnopharmacology*, 242(5), 111467. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.08.009>
- Ansari, M. N., Rehman, N. U., Karim, A., Bahta, T., Abujheisha, K. Y., Ahamad, S. R., & Imam, F. (2020). Evaluation of bronchodilatory and antimicrobial activities of *Otostegia fruticosa*: A multi-mechanistic approach. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(3), 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.01.007>
- Arias-Durán, L., Estrada-Soto, S., Hernández-Morales, M., Chávez-Silva, F., Navarrete-Vázquez, G., León-Rivera, I., Perea-Arango, I., Villalobos-Molina, R., & Ibarra-Barajas, M. (2020). Tracheal relaxation through calcium channel blockade of *Achillea millefolium* hexanic extract and its main bioactive compounds. *Journal of ethnopharmacology*, 253, 112643. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112643>
- Aro, A. O., Famuyide, I. M., Elisha, I.L., Kabongo-Kayoka, P.N., McGaw, L.J., Kahler-Venter, C.P. (2021). Differentiation of *Tarhchonanthus camphoratus* L. and *Tarhchonanthus parvicapitulatus* P.P.J. Herman (Asteraceae) using electron microscopy, and comparison of their biological activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 267(1), 113620. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113620>
- Arrieta, J., López-Lorenzo, Y., Gómez-Patiño, M. B., Sánchez-Mendoza, Y., & Sánchez-Mendoza, M. E. (2018). Relevant effects of *Peperomia hispidula* (Sw.) A. Dietr. on isolated rat tracheal rings. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 17(2), 123-130. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85063777230&partnerID=40&md5=a4017cccfe17537547c408d3a79a8b4a>

- Bezerra-Santos, C.R., Bondarenko, E., Essilfie, A.T. **(2020)**. *Cissampelos sympodialis* and Warifteine Suppress Anxiety-Like Symptoms and Allergic Airway Inflammation in Acute Murine Asthma Model. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 30(2), 224–232. <https://doi.org/10.1007/s43450-020-00026-4>
- Boskabady, M. H., Kaveh, M., Shakeri, K., Mohammadian Roshan, N., & Rezaee, R. **(2019)**. Hydro-Ethanolic Extract of *Portulaca Oleracea* Ameliorates Total and Differential WBC, Lung Pathology and Oxidative Biomarkers in Asthmatic Rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 18(4), 1947–1958. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.13712.11817>
- Carrillo, G., Méndez, N., Datta, R., Figueroa, F., Estrella, B., Álvarez, A. & Garza, N. **(2020)**. Mortalidad por asma y hospitalizaciones en México de 2010 a 2018: perfil epidemiológico retrospectivo. *Revista Internacional de Investigación Ambiental y Salud Pública*, 17(14), 5071. <https://doi.org/10.3390/ijerph17145071>
- Cha, S. B., Kim, H. S., Bae, J. S., Song, S. W., Lim, J. C., & Kim, J. C. **(2020)**. A 13-week subchronic toxicity study of *Dioscorea Rhizome* water extract in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 118, 104844. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104844>
- Chun, J. M., Lee, A. R., Kim, H. S., Lee, A. Y., Gu, G. J., Moon, B. C., & Kwon, B. I. **(2018)**. *Peucedanum japonicum* extract attenuates allergic airway inflammation by inhibiting Th2 cell activation and production of pro-inflammatory mediators. *Journal of Ethnopharmacology*, 215, 214-221. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.09.006>
- Costa, V. C. O., Borghi, A. A., Mayer, J. L. S., & Sawaya, A. C. H. F. **(2018)**. Comparison of the Morphology, Anatomy, and Chemical Profile of *Mikania glomerata* and *Mikania laevigata*. *Planta médica*, 84(3), 191–200. <https://doi.org/10.1055/s-0043-119226>
- Eser, N., & Yoldas, A. **(2019)**. Identification of heat-resistant chemical components of *Ferula elaeochytris* root extracts by gas chromatography-mass spectrometry. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 18(1), 55–60. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v18i1.9>

- Ezz-Eldin, Y. M., Aboseif, A. A., & Khalaf, M. M. (2020). Potential anti-inflammatory and immunomodulatory effects of carvacrol against ovalbumin-induced asthma in rats. *Life sciences*, 242, 117222. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117222>
- Gao, S., Zhang, W., Zhao, Q., Zhou, J., Wu, Y., Liu, Y., Yuan, Z., & Wang, L. (2019). Curcumin ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E deficient asthmatic mice by regulating the balance of Th2/Treg cells. *Phytomedicine*, 52, 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.194>
- García de Alba, J., Ramírez, B., Robles, G., Zañudo, J., Salcedo, A. & García de Alba, J. (2012). Conocimiento y uso de las plantas medicinales en la zona metropolitana de Guadalajara. *Desacatos*, (39), 29-44. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1607-050X2012000200003&lng=es&tlng=es.
- Ghorani, V., Rajabi, O., Mirsadraee, M., Rezaeitalab, F., Saadat, S., & Boskabady, M. H. (2020). A Randomized, Doubled-Blind Clinical Trial on the Effect of *Zataria multiflora* on Clinical Symptoms, Oxidative Stress, and C-Reactive Protein in COPD Patients. *Journal of clinical pharmacology*, 60(7), 867–878. <https://doi.org/10.1002/jcph.1586>
- Guan, Y., Zhu, J. P., Shen, J., Jia, Y., Jin, Y. C., Dong, X. W., & Xie, Q. M. (2018). Salvianolic acid B improves airway hyperresponsiveness by inhibiting MUC5AC overproduction associated with Erk1/2/P38 signaling. *European Journal of Pharmacology*, 818, 110-119. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.01.050>
- Guo, X., Zheng, M., Pan, R. Y., Zang, B. X., Jin, M. (2018). Hydroxysafflor yellow A suppresses platelet activating factor-induced activation of human small airway epithelial cells. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 859. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00859>
- Heo, J. Y., & Im, D. S. (2019). Anti-allergic effects of salvianolic acid A and tanshinone IIA from *Salvia miltiorrhiza* determined using in vivo and in vitro experiments. *International immunopharmacology*, 67, 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.010>

- Ingale, S., Upadhye, P. & Ingale, P. (2020). Evaluation anti-asthmatic activity of hydroalcoholic extract of *Luffa cylindrica* leaves. *Journal of Research in Pharmacy*, 24(6), 855-864. <https://doi.org/10.35333/jrp.2020.244>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Instituto Nacional de Salud Pública & secretaria de salud. (2020). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19 Resultados nacionales*. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2021). Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto 2020. [Comunicado de prensa]. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodem/DefuncionesRegistradas2020_Pnles.pdf
- Jian, T., Chen, J., Ding, X., Lv, H., Li, J., Wu, Y., Ren, B., Tong, B., Zuo, Y., Su, K., & Li, W. (2020). Flavonoids isolated from loquat (*Eriobotrya japonica*) leaves inhibit oxidative stress and inflammation induced by cigarette smoke in COPD mice: the role of TRPV1 signaling pathways. *Food & function*, 11(4), 3516–3526. <https://doi.org/10.1039/c9fo02921d>
- Jiang, Z. M., Zheng, X. Y., Gong, X., Zhao, C., Zhou, X., Zhao, Y., & Yan, Y. F. (2017). Relative tissue distribution and excretion studies of gastrodin and parishin from powder and extract of *Gastrodiae* Rhizoma in rat by UHPLC-ESI-MS/MS. *Biomedical Chromatography*, 31(12). <https://doi.org/10.1002/bmc.3909>
- Kennedy-Feitosa, E., Oliveira-Melo, P., Evangelista-Costa, E., Serra, D. S., Cavalcante, F. S. Á., da Ponte, E. L., Barbosa, R., da Silva, R. E. R., Assreuy, A. M. S., Leal-Cardoso, J. H., & Lima, C. C. (2020). *Eucalyptol* reduces airway hyperresponsiveness in rats following cigarette smoke-exposed. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 61, artículo 101887. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101887>
- Khalil, A. W., Iqbal, Z., & Adhikari, A. (2017). Chemical composition, phytochemical analysis and antimicrobial activity of *Boerhavia procumbens*.

Bangladesh Journal of Pharmacology, 12(4), 1-8.
<https://doi.org/10.3329/bjp.v12i4.30539>

- Khan, A., Najeeb-ur-Rehman, Gilani, A. H., Ahmed, Z., Al-Massarani, S., El-Gamai, A., & Farag, M. (2019). Underlying the antidiarrheal, antispasmodic and bronchodilatory activities of the pericarp of *Albizia lebbek*. *International Journal of Pharmacology*, 15(1). <https://doi.org/10.3923/ijp.2019.1.8>
- Khazdair, M. R., Gholamnezhad, Z., Rezaee, R., & Boskabady, M. H. (2021). A qualitative and quantitative comparison of *Crocus sativus* and *Nigella sativa* immunomodulatory effects. *Phytomedicine*, 90, 153633. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111774>
- Kianmehr, M., Haghmorad, D., Nosratabadi, R., Rezaei, A., Alavinezhad, A., & Boskabady, M. H. (2017). The effect of *Zararia multiflora* on Th1/Th2 and Th17/T regulatory in a mouse model of allergic asthma. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 1-12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00458>
- Kim, M. G., Kim, S. M., Min, J. H., Kwon, O. K., Park, M. H., Park, J. W., Ahn, H. I., Hwang, J. Y., Oh, S. R., Lee, J. W., & Ahn, K. S. (2019). Anti-inflammatory effects of linalool on ovalbumin-induced pulmonary inflammation. *International immunopharmacology*, 74, 105706. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105706>
- Koshak, A., Wei, L., Koshak, E., Wali, S., Alamoudi, O., Demerdash, A., Qutub, M., Pushparaj, P. N., & Heinrich, M. (2017). *Nigella sativa* Supplementation Improves Asthma Control and Biomarkers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Phytotherapy research: PTR*, 31(3), 403–409. <https://doi.org/10.1002/ptr.5761>
- Lee, B. K., Park, S. J., Nam, S. Y., Kang, S., Hwang, J., Lee, S. J., & Im, D. S. (2018a). Anti-allergic effects of sesquiterpene lactones from *Saussurea costus* (Falc.) Lipsch. determined using in vivo and in vitro experiments. *Journal of ethnopharmacology*, 213, 256–261. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.11.018>
- Lee, M. K., Lim, K. H., Milins, P., Mohankumar, S. K., Ng, S. T., Tan, C. S., ... & Ting, K. N. (2018b). Bronchodilator effects of *Lignosus rhinocerotis* extract on rat isolated airways is linked to the blockage of calcium entry. *Phytomedicine*, 46, 58-65. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.025>

- Lee, S. U., Ryu, H. W., Lee, S., Shin, I. S., Choi, J. H., Lee, J. W., Lee, J., Kim, M. O., Lee, H. J., Ahn, K. S., Hong, S. T., & Oh, S. R. (2018c). Lignans Isolated From Flower Buds of *Magnolia fargesii* Attenuate Airway Inflammation Induced by Cigarette Smoke *in vitro* and *in vivo*. *Frontiers in pharmacology*, 9, 970. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00970>
- Lee, Y. S., Yang, W. K., Yee, S. M., Kim, S. M., Park, Y. C., Shin, H. J., Han, C. K., Lee, Y. C., Kang, H. S., & Kim, S. H. (2019). KGC3P attenuates ovalbumin-induced airway inflammation through downregulation of p-PTEN in asthmatic mice. *Phytomedicine*, 15294. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.15294>
- Madiha, S., Aleem, A., Saqib, F., Ormenisan, A., Neculau, A. & Anastasiu, C. (2019). The Potential Involvement of an ATP-Dependent Potassium Channel-Opening Mechanism in the Smooth Muscle Relaxant Properties of *Tamarix dioica* Roxb. *Biomolecules*, 9(1), 722-742. <https://doi.org/10.3390/biom9110722>
- Mah, S. H., Teh, S. S., & Ee, G. C. L. (2017). Anti-inflammatory, anti-cholinergic and cytotoxic effects of *Sida rhombifolia*. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1-10. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1285322>
- Maruthamuthu, V., & Kandasamy, R. (2017). Bronchodilatory effect of *Myxopyrum serratum* in animal model. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 12(1), 1-8. <http://orcid.org/0000-0001-6151-8004>
- Memarzia, A., Amin, F., Saadata, S., Jalali, M., Ghasemia, Z. & Hossein, M. (2019). The contribution of beta-2 adrenergic, muscarinic and histamine (H1) receptors, calcium and potassium channels and cyclooxygenase pathway in the relaxant effect of *Alium cepa* L. on the tracheal smooth muscle. *Journal of Ethnopharmacology*, 241, 112012. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112012>
- Menezes, P. M. N., Brito, M. C., de Paiva, G. O., dos Santos, C. O., de Oliveira, L. M., Ribeiro, L. A. D. & Silva, F. S. (2018). Relaxant effect of *Lippia origanoides* essential oil in guinea-pig trachea smooth muscle involves potassium channels and soluble guanylyl cyclase. *Journal of Ethnopharmacology*, 220, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.03.040>
- Morais, M. G., Saldanha, A. A., Costa Rodrigues, J. P., Cotta Mendes, I., Ferreira, L. M., Avelar Amado, P., de Souza Farias, K., Samúdio Santos Zanuncio, V.,

- Brentan da Silva, D., Carmo Horta Pinto, F., Soares, A. C., & Alves Rodrigues Dos Santos Lima, L. (2020). Chemical composition, antioxidant, anti-inflammatory and antinociceptive activities of the ethanol extract of ripe fruits of *Solanum lycocarpum* St. Hil. (Solanaceae). *Journal of ethnopharmacology*, 262, 113125. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113125>
- Moura, C. T. M., Batista-Lima, F. J., Brito, T. S., Silva, A. A. V., Ferreira, L. C., Roque, C. R., Aragao, K. S., Havt, A., Fonseca, F. N., Leal, L. K. A. M., & Magalhaes, P. J. C. (2017). Inhibitory effects of a standardized extract of *Justicia pectoralis* in an experimental rat model of airway hyperresponsiveness. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(6), 1-12. 722–732. <https://doi.org/10.1111/jphp.12689>
 - Nabissi, M., Mainelli, O., Morelli, M., Nicotra, G., Amantini, C., Santori, G. & Maggi, F. (2018). Thyme extract increases mucociliary-beating frequency in primary cell lines from chronic obstructive pulmonary disease patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 105, 1248-1253. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.004>
 - Naghdi, F., Gholamnezhad, Z., Boskabady, M. H., & Bakhshesh, M. (2018). Muscarinic receptors, nitric oxide formation and cyclooxygenase pathway involved in tracheal smooth muscle relaxant effect of hydro-ethanolic extract of *Lavandula angustifolia* flowers. *Biomedecine & pharmacotherapie*, 102, 1221–1228. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.004>
 - Navarrete, A., Avila-Rosas, N., Majin-León, M., Balderas-López, J. L., Alfaro-Romero, A., & Tavares-Carvalho, J. C. (2017). Mechanism of action of relaxant effect of *Agastache mexicana* ssp. *mexicana* essential oil in guinea-pig trachea smooth muscle. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 96–100. <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1230140>
 - Newman, D.J., Cragg, G.M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*. 83(3), 770-803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>

- Park, J. Y., Chu, G. E., Park, S., Park, C., Aryal, S., Kang, W. J., Cho, W. G., & Key, J. (2020). Therapeutic Efficacy of *Curcumin* Enhanced by Microscale Discoidal Polymeric Particles in a Murine Asthma Model. *Pharmaceutics*, 12(8), 739. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080739>
- Rahate, K.P. & Rajasekaran, A. (2018). Isolation and Identification of Flavone Aglycones in Roots of *Desmostachya bipinnata* Stapf. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 80(3):551-556. <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000391>
- Rahman, H. M. A., Bashir, S., Mandukhail, S. R., Huda, S., & Gilani, A. H. (2017). Pharmacological Evaluation of Gut Modulatory and Bronchodilator Activities of *Achyranthes aspera* Linn. *Phytotherapy research: PTR*, 31(11), 1776–1785. <https://doi.org/10.1002/ptr.5907>
- Rehman, N. U., Ansari, M. N., Haile, T., Karim, A., Abujheisha, K. Y., Ahamad, S. R., & Imam, F. (2021). Possible Tracheal Relaxant and Antimicrobial Effects of the Essential Oil of Ethiopian Thyme Species (*Thymus serrulatus* Hochst. ex Benth.): A Multiple Mechanistic Approach. *Frontiers in pharmacology*, 12, 615228. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.615228>
- Karimi, M., Zarei, A., Soleymani, S., Jamalimoghadamsiahkali, S., Asadi, A., Shati, M., Jafari, M., Rezadoost, H., Kordafshar, G., Naghizadeh, A., Mardi, R., Namiranian, P., Khamechi, S. P., Ansari, N., Adel Mehraban, M. S., Aliakbarzadeh, H., Khanavi, M., Esmaealzadeh, N., Moravveji, A., Salahi, M., ... Zargaran, A. (2021). Efficacy of Persian medicine herbal formulations (capsules and decoction) compared to standard care in patients with COVID-19, a multicenter open-labeled, randomized, controlled clinical trial. *Phytotherapy research: PTR*, 35(11), 6295–6309. <https://doi.org/10.1002/ptr.7277>
- Ríos, R., da Silva, H. B. F., Carneiro, N. V. Q., Pires, A. D., Carneiro, T. G. B., Costa, R. D., Marques, C. R., Machado, M. S. S., Velozo, E. D., da Silva, T. M. G., da Silva, T. M. S., Conceição, A. D., Alcântara-Neves, N. M., & Figueiredo, C. A. (2017). *Solanum paniculatum* L. decreases levels of inflammatory cytokines by reducing NFκB, TBET and GATA3 gene expression *in vitro*. *Journal of Ethnopharmacology*, 209, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.07.014>

- Sánchez-Recillas, A., Rivero-Medina, L., Ortiz-Andrade, R., Araujo-León, J. A., & Flores-Guido, J. S. (2019). Airway smooth muscle relaxant activity of *Cordia dodecandra* A. DC. mainly by cAMP increase and calcium channel blockade. *Journal of Ethnopharmacology*, 229, 280–287. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.10.013>
- Saqib, F., Jabeen, N., Riaz, M., & Sechel, G. (2019). Evaluation of smooth muscle relaxant potential of *Bismarckia nobilis* (Hildebr. & Wendl.) in diarrhea, hypertension and asthma by *ex-vivo* and *in-vivo* methods. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. https://www.researchgate.net/publication/332351524_Evaluation_of_smooth_muscle_relaxant_potential_of_Bismarckia_nobilis_Hildebr_Wendl_in_diarrhea_hypertension_and_asthma_by_ex-vivo_and_in-vivo_method
- Shejale, S.R. & Yeligar, V. C. (2020). *IN-VIVO* AND *IN-VITRO* ANTI-ASTHMATIC STUDIES OF PLANT *MICHELIA CHAMPACA* LINN. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. Volume 11, Issue 10. [http://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11\(10\).5262-67](http://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11(10).5262-67)
- Shakeri, F., Soukhtanloo, M., & Boskabady, M. H. (2017). The effect of hydro-ethanolic extract of *Curcuma longa* rhizome and curcumin on total and differential WBC and serum oxidant, antioxidant biomarkers in rat model of asthma. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(2), 155–165. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2017.8241>
- Sharma, S., Rasal, V. P., Joshi, R. K., & Patil, P. A. (2018). In vivo evaluation of antiasthmatic activity of the essential oil of *Zanthoxylum armatum*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(2), 369. <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000369>
- Sharma, S., Rasal, V. P., Patil, P. A., & Joshi, R. K. (2017). Effect of *Angelica glauca* essential oil on allergic airway changes induced by histamine and ovalbumin in experimental animals. *Indian Journal of Pharmacology*, 49(1), 55–59. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.201019>

- Subashini, C., Thatipelli, R., Allu, R., & Shakila, R. (2021). Characterization of *Solanum surattense* Burm. through chromatographic, chemical and analytical methods. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(6), 1-12. <https://doi.org/10.5530/JYP.2021.13.91>
- Sun, Y., Liu, R., Shang, Y., Qin, Q., & Ge, Y. (2021). In vitro and in vivo relaxation and anti-inflammation of natural flavonoids from *Elaeagnus pungens* leaf via L-type calcium channel and targeting MAPK signal pathway. *Journal of ethnopharmacology*, 275, 114071. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114071>
- Šutovská, M., Kocmálová, M., Mažerik, J., Pawlaczyk-Graja, I., Gancarz, R., & Capek, P. (2021). Chemical characteristics and significant antitussive effect of the *Erigeron canadensis* polyphenolic polysaccharide-protein complex. *Journal of ethnopharmacology*, 284, 114754. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114754>
- Vaghela, J. H., Vadgama, V. K. & Purohit B. M. (2020). Bronchodilatory effect of *Zingiber officinale* Roscoe (ginger) in guinea pigs. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*; 19 (4): 845-849. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v19i4.24>
- Vikhe, S., & Nirmal, S. (2018). Antiallergic and antihistaminic actions of *Caesalpinia bonducella* seeds: Possible role in treatment of asthma. *Journal of Ethnopharmacology*, 216, 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.12.007>
- Vilela, D. A. D., Silva, B. A. O., Brito, M. C., Menezes, P. M. N., Bomfim, H. F., Duarte-Filho, L. A. M. S., Silva, T. R. D. S., Ribeiro, L. A. A., Lucchese, A. M., & Silva, F. S. (2020). *Lippia alnifolia* essential oil induces relaxation on Guinea-pig trachea by multiple pathways. *Journal of ethnopharmacology*, 246, 112162. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112162>
- Wahid, M., Saqib, F., Ahmedah, H. T., Gavris, C. M., De Feo, V., Hogeia, M., Moga, M., & Chicea, R. (2021). *Cucumis sativus* L. Seeds Ameliorate Muscular Spasm-Induced Gastrointestinal and Respiratory Disorders by Simultaneously Inhibiting Calcium Mediated Signaling Pathway. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(11), 1197. <https://doi.org/10.3390/ph14111197>
- Wang, B., Wei, P. W., Wan, S., Yao, Y., Song, C. R., Song, P. P., Xu, G. B., Hu, Z. Q., Zeng, Z., Wang, C., & Liu, H. M. (2021). *Ginkgo biloba* exocarp extracts inhibit *S. aureus* and MRSA by disrupting biofilms and affecting gene

expression. *Journal of ethnopharmacology*, 271, 113895.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113895>

- Wang, C., Zheng, M., Choi, Y., Jiang, J., Li, L., Li, J., Xu, C., Xian, Z., Li, Y., Piao, H., Li, L., & Yan, G. (2019). Cryptotanshinone Attenuates Airway Remodeling by Inhibiting Crosstalk Between Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis and Transforming Growth Factor Beta 1 Signaling Pathways in Asthma. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1338.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01338>
- Wang, S. B., Guo, X. F., Weng, B., Tang, S. P., & Hui-Jie Zhang. (2019). Tanshinone IIA attenuates ovalbumin-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. <https://doi.org/10.22038/ijbrms.2018.30598.73>
- Weinberger SE, et al. Asthma. In: Principles of Pulmonary Medicine. 7th ed. Elsevier; 2019.
- Xue, K., Ruan, L., Hu, J., Fu, Z., Tian, D., & Zou, W. (2020). Panax notoginseng saponin R1 modulates TNF- α /NF- κ B signaling and attenuates allergic airway inflammation in asthma. *International immunopharmacology*, 88, 106860.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106860>
- Yang, E. L., Sun, B., Huang, Z. Y., Lin, J. G., Jiao, B., & Xiang, L. (2019). Synthesis, purification, and selective β 2-AR agonist and bronchodilatory effects of catecholic tetrahydroisoquinolines from *Portulaca oleracea*. *Journal of Natural Products*. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00418>
- Yoo, H., Kang, M., Pyo, S., Chae, H. S., Ryu, K. H., Kim, J., & Chin, Y. W. (2017). SKI3301, a purified herbal extract from *Sophora tonkinensis*, inhibited airway inflammation and bronchospasm in allergic asthma animal models *in vivo*. *Journal of Ethnopharmacology*, 206, 298–305. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.05.012>
- Youm, J., Lee, H., Chang, H. B., Jeon, J., Yoon, M. H., Woo, J. Y., Choi, M. S., Hwang, Y., Seong, S., Na, K., & Yoon, J. (2017). *Justicia procumbens* extract (DW2008) selectively suppresses Th2 cytokines in splenocytes and ameliorates ovalbumin-induced airway inflammation in a mouse model of asthma. *Biological*

& *pharmaceutical bulletin*, 40(9), 1416–1422. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00179>

- Zheng, M., Guo, X. J., Pan, R. Y., Gao, J. W., Zang, B. X., & Jin, M. (2019). Hydroxysafflor yellow A alleviates ovalbumin-induced asthma in a guinea pig model by attenuating the expression of inflammatory cytokines and signal transduction. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 328. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00328>