

# Eucalipto en afecciones respiratorias

María Emilia Carretero<sup>1</sup>, Teresa Ortega<sup>2</sup>

## RESUMEN

La mayor parte de las afecciones respiratorias son causadas por agentes infecciosos, por ello, las plantas medicinales y los productos naturales obtenidos de las mismas que poseen actividad antiséptica, son especialmente eficaces en su tratamiento y en la prevención de complicaciones. Esto cobra especial interés teniendo en cuenta el considerable aumento de aparición de resistencias de los microorganismos frente a los antibióticos, lo que supone un auténtico problema de salud en la población. De todas estas plantas, las más empleadas son las que contienen aceites esenciales y productos resinosos. Hace unos meses se publicó en esta sección un artículo sobre los tomillos como especies expectorantes y para tratar otras enfermedades del tracto respiratorio. En este artículo vamos a presentar el eucalipto, una especie de gran importancia por la amplia utilización de sus hojas y del aceite esencial producto de las mismas.

Con el nombre de eucalipto, también eucalyptus, se conoce a un gran número de especies arbóreas pertenecientes al género *Eucalyptus* L'Heritier de la familia Mirtáceas (alrededor de 900 especies, de las cuales mas de 300 contienen en sus hojas aceite esencial). En su mayor parte son de origen australiano y de Tasmania, en la actualidad introducidas en numerosas partes del mundo de clima subtropical o mediterráneo, para su utilización industrial como fuente para la obtención de madera, papel y diferentes compuestos químicos, así como por su valor ornamental. Uno de los principales países productores de *Eucalyptus globulus* es España. El origen de su cultivo en nuestro país parece ser debido a un misionero que procedente de Australia introdujo en Galicia en el siglo XIX semillas de estas especies.

Son árboles dioicos de porte muy elevado, con corteza lisa de color grisáceo fácilmente exfoliable en láminas. Las hojas, perennes, de color verde grisáceo, presentan dimorfismo foliar muy claro. Las situadas en ramas jóvenes o en injertos de ramas viejas son opuestas, sésiles, con

limbo horizontal oval y delgado, recubiertas por una capa cerosa. Las situadas en ramas viejas son alternas, con peciolo retorcido y arrugado (2-3 cm), enteras, coriáceas, glabras, con limbo de forma elíptica o ligeramente falciforme, relativamente grueso (de hasta 25 cm de longitud y 5 cm de ancho), que cuelga verticalmente. El nervio central es de color verde-amarillento, los laterales son mas finos y se anastomosan en el borde formando una línea continua. Tanto en el haz como en el envés se observan pequeñas manchas de color pardo oscuro distribuidas irregularmente y glándulas secretoras con el aceite esencial. Posee flores solitarias, cortamente pedunculadas, con sépalos ausentes y pétalos soldados formando una estructura semiesférica que al desprenderse deja a la vista numerosos estambres largos curvados hacia el interior. Como frutos presenta cápsulas globosas con cuatro costillas, mas agudas en la base.

En farmacia se utilizan las hojas desecadas procedentes de ramas viejas. En la 5ª edición de la RFE figuran dos monografías relacionadas con el eucalipto, una dedicada a las hojas (*Eucalypti folium*) y otra al aceite esencial extraído de las mismas (*Eucalypti aetheroleum*).

Las hojas, según la farmacopea son las "Hojas desecadas, enteras o cortadas, de las ramas más viejas de *Eucalyptus globulus* Labill", definiendo que deben contener "como mínimo 20 mL/kg de aceite esencial para la droga entera (droga anhidra) y como mínimo 15 mL/kg de aceite esencial para la droga cortada (droga anhidra)". Este aceite presenta un olor fuerte, balsámico, aromático y sabor ligeramente amargo que



<sup>1</sup> Profesora Emérita. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

<sup>2</sup> Profesora Titular. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.



actividad sobre uno de los virus estudiados.

El aceite esencial de *E. globulus*, inhibe el crecimiento tanto de bacterias Gram positivas como Gram negativas, como por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescens* o *Salmonella typhi*. Por regla general, las bacterias Gram positivas se han mostrado más sensibles al aceite esencial que las Gram negativas.

También se ha demostrado la eficacia del aceite esencial frente a cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. En un ensayo publicado en 2015 en el que se comparó la eficacia antimicrobiana del aceite esencial de eucalipto con la de xilitol y papaína, utilizando como control positivo clorhexidina al 0,5%, se ha observado una actividad del aceite superior al control frente a *Staphylococcus aureus* (Gram positiva) y actividad semejante al control frente a *Escherichia coli* y *Proteus vulgaris* (Gram negativas) y frente al hongo *Candida albicans*. No se detectó ninguna actividad de xilitol y papaína a las concentraciones ensayadas sobre ninguna de las bacterias y solo una ligera actividad de la papaína sobre el hongo.

En otro ensayo igualmente *in vitro* se comprobó la actividad antifúngica, principalmente frente a *Candida albicans*, siendo el aceite esencial más eficaz que la nistatina utilizada como antifúngico de referencia.

También *in vivo* se ha demostrado que la administración de hojas de eucalipto, junto con la dieta, en ratas con diabetes inducida experimentalmente e infectadas con *Candida albicans* (los animales diabéticos son más susceptibles a las infecciones), además de mejorar la diabetes, inhiben el crecimiento del hongo en hígado y riñones. Este efecto es muy marcado y se relaciona con los principios activos antioxidantes y antimicrobianos del eucalipto,

es decir, no solo los monoterpenos sino también fenoles y taninos parecen estar implicados en el efecto antifúngico.

Como ya se ha comentado, se considera que el cineol es el principal responsable de estas actividades, pero otros componentes del aceite esencial y de las hojas también son activos y podrían actuar de forma sinérgica. En otras partes de la planta también se han encontrado compuestos con actividad. Por ejemplo, de una fracción en acetato de etilo obtenida a partir de la corteza de pequeñas ramitas de *Eucalyptus globulus*, se aisló un derivado floroglucínico, eucaliptona G, que ha demostrado actividad antibacteriana frente a *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Eucaliptona, otro derivado del floroglucinol, ya había sido aislado con anterioridad de un extracto etanólico de las hojas de eucalipto, habiéndose comprobado su actividad frente a bacterias cariogénicas.

El aceite esencial de eucalipto posee actividad mucolítica actuando directamente sobre el epitelio bronquial. Dicho aceite esencial y el cineol aislado han mostrado poseer actividad analgésica y antiinflamatoria potente. El cineol inhibe la ciclooxigenasa y por ello, la síntesis de PGs. Un extracto de *E. globulus* inhibió significativamente la producción de NO inducida por LPS e IFN-gamma de manera dosis-dependiente, no reduciendo la viabilidad celular a las dosis ensayadas.

También se ha observado que las hojas de eucalipto poseen actividad broncoespasmolítica y son capaces de inhibir la liberación de histamina en modelos de mastocitos, lo que podría ser útil en el tratamiento del asma y/o enfermedades alérgicas.

La actividad antidiabética de las hojas se ha comprobado en modelos animales con diabetes inducida por administración de estreptozotocina.

Entre los ensayos clínicos publicados relacionados con el aparato respiratorio, son de destacar cuatro realizados por el mismo grupo de investigación en Alemania, en los que se empleó el componente principal del aceite esencial de la hoja de eucalipto: 1,8-cineol, administrado en diferentes dosis, durante distintos periodos de tiempo y para diversas afecciones respiratorias.

En el primero de ellos, ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo, publicado en el año 2001, se evaluó la eficacia antiinflamatoria de este compuesto en enfermos con asma bronquial. Participaron 32 pacientes con asma severa pero estable de al menos 4 semanas previas al estudio, sometidos a tratamiento corticoide de mantenimiento (prednisolona 5-24 mg/día) y, algunos de ellos, con tratamientos broncodilatadores concomitantes. A la mitad de los pacientes se les administró 1,8-cineol a una dosis de 200 mg, 3 veces al día, 20 minutos antes de las comidas, durante 12 semanas. A la otra mitad, grupo placebo, un preparado con idéntica forma farmacéutica pero sin cineol. Los síntomas del asma fueron validados mediante escalas normalizadas (intensidad y frecuencia de disnea, severidad de la tos). Los resultados mostraron que la administración de 1,8-cineol conseguía reducir significativamente la dosis de corticoesteroide necesaria para mantener estable la enfermedad, en comparación al grupo placebo. Además, el tratamiento fue muy bien tolerado pues solo se refirieron como efectos adversos atribuibles a 1,8-cineol, acidez y gastritis en muy pocos pacientes.

En otro ensayo de similares características, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo, publicado en el año 2004, se evaluó la eficacia y seguridad de el mismo compuesto en 150 enfermos (75



*verum* y 75 placebo) con rinosinusitis aguda no purulenta. En este caso se administraron 100 mg de 1,8-cineol, tres veces al día, antes de las comidas, durante 7 días. Los resultados mostraron una reducción de la sintomatología (dolor de cabeza por inclinación, cefalea frontal, sensibilidad por presión del nervio trigémino, deterioro del estado general, congestión u obstrucción nasal que provoca dificultad para respirar por la nariz, rino-rrhea y cantidad y viscosidad del moco) significativamente inferior, casi a la mitad, en el grupo tratado con el compuesto cuatro días después del inicio del tratamiento, y a la tercera parte después de siete días, evitando de esta forma tener que recurrir a tratamiento antibiótico. Solo dos pacientes del grupo *verum* mostraron efectos adversos relacionados con el principio activo como son acidez y exantema.

Los autores relacionan esta eficacia con las propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas y mucolíticas del aceite esencial de eucalipto, principalmente debidas a 1,8-cineol.

El tercer ensayo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, publicado en el año 2009, evaluó la capacidad del cineol para reducir exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En esta ocasión participaron 242 pacientes con EPOC estable. A la mitad se les administró de forma concomitante a su tratamiento habitual 200 mg de 1,8-cineol, 3 veces al día, o placebo, durante 6 meses de periodo invernal. Los resultados mostraron que la frecuencia, severidad y duración de las exacerbaciones disminuían significativamente en el grupo tratado, mejorando además la disnea, la función pulmonar y la calidad de vida de los pacientes a los que se administró el principio activo del eucalipto. Los efectos adversos,

leves, fueron similares en ambos grupos.

Los autores relacionan la eficacia del 1,8-cineol con su capacidad para acelerar el movimiento ciliar de las células epiteliales de las mucosas respiratorias y con sus propiedades antiinflamatorias, sobradamente probadas en ensayos *in vitro*.

Por último, ese mismo grupo de investigadores, evaluó la eficacia del 1,8-cineol en la mejoría de bronquitis aguda a través de un ensayo muy similar al anterior (multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo). Se incluyeron 242 participantes con diagnóstico de bronquitis aguda a los que se administró 200 mg de 1,8-cineol o placebo, tres veces al día, durante 10 días. Para la valoración de los síntomas se aplicó una escala normalizada BSS (*Bronchitis-Sum-Score*) que incluye: intensidad de disnea, cantidad de secreción, frecuencia de tos, dolor torácico al toser, hallazgos anormales en la auscultación y disminución de la función pulmonar. No obstante, según los autores del trabajo, de todos los síntomas valorados, el que parece mas relevante para definir la bronquitis aguda es el que se refiere al número de ataques de tos. Tras cuatro días de tratamiento con 1,8-cineol se observó una disminución significativa de los síntomas frente al grupo placebo, sin advertir efectos adversos de relevancia (solo un paciente refirió molestias gástricas leves) superiores al grupo placebo.

La eficacia del 1,8-cineol para bronquitis aguda parece estar relacionada igualmente con su capacidad para incrementar el aclaramiento mucociliar y su actividad antiinflamatoria.

Estos resultados tienen una especial significancia si se tiene en cuenta la elevada incidencia de bronquitis aguda en la población. Aproximadamente un 5% de adultos sufre bronquitis aguda anualmente, teniendo que recu-

rrir muchos de ellos a tratamiento antibiótico.

La Agencia Europea del Medicamento indica el empleo tradicional de las hojas de eucalipto y de su aceite esencial, para el alivio de la tos asociada a resfriados y añade para el aceite esencial el uso tópico en dolores musculares localizados. Por otra parte, ESCOP indica la utilización del aceite esencial como coadyuvante en afecciones respiratorias obstructivas como bronquitis y asma bronquial, y en catarros de vías altas. Por vía tópica en trastornos reumáticos.

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

Por vía oral,

- Infusión: 1,5-3 g de hojas pulverizadas en 150 ml de agua, hasta 4 veces/día.
- Tintura (1:5, etanol 68-80%): 2,5 g, hasta 4 veces/día (solo adultos y ancianos).
- Aceite esencial: 100-200 mg, 2-5 veces/día.

Por vía inhalatoria,

- Infusión: 3 g de hojas pulverizadas en agua, hasta 3 veces/día.
- Aceite esencial: 3-8 gotas en 250 ml de agua hirviendo, 3 veces/día.
- Aceite esencial: 2-4 gotas en 250 ml de agua hirviendo, 3 veces/día (niños de 4 a 12 años)

Está contraindicada su administración a menores de 30 meses de edad y no se recomienda a menores de 12 años, ni a menores de 18 años (en el caso de la tintura), ni a niños entre 2,5 y 4 años si se trata del aceite esencial por vía inhalatoria.

Por vía tópica (a partir de los 4 años),

- Aceite esencial: unas gotas en el pecho o en la espalda, 2-3 veces/día.
- Aceite esencial al 10% (preparaciones semisólidas): aplicar una capa fina del producto en el pecho o espalda, 2-3 veces/día.

Como aditivo en el baño (temperatura del baño 35-38 °C durante 10-20 minutos),

- Aceite esencial: 1,5-6 g en 100 l de agua, 3-4 veces/semana (a partir de 12 años).
- Aceite esencial: 0,5-3 g en 100 l de agua, 3-4 veces/semana (niños entre 4 y 12 años).

Por vía tópica también está contraindicado en menores de 30 meses de edad y no se recomienda en niños de entre 2,5 y 4 años.

Esta droga se tolera bastante bien a las dosis aconsejadas, pero ocasionalmente puede producir náuseas o diarreas. También puede originar reacciones de hipersensibilidad. Si se administra a dosis muy elevadas pueden aparecer reacciones neurológicas. Como se ha indicado, tanto la hoja como el aceite esencial están contraindicados en menores de 30 meses, ello es debido al riesgo de sufrir laringoespasmos. No se recomienda en niños que hayan sufrido convulsiones de cualquier tipo. En el caso del empleo de baños a los que se adiciona el aceite esencial, está contraindicado su uso si existen lesiones graves en la piel o heridas abiertas, si hay infecciones severas, fiebre elevada, trastornos circulatorios graves o insuficiencia cardíaca.

No se aconseja su empleo durante el embarazo y lactancia ya que no se dispone de datos suficientes de seguridad. Lo mismo ocurre en niños de entre 2,5 y 4 años de edad.

Debe tenerse la precaución de no tocarse los ojos con las manos que han tocado el aceite esencial ya que puede producir irritación. Precaución también en caso de ingestión oral en pacientes con inflamación o úlceras gastrointestinales. No debe aplicarse en niños pequeños en la cara, especialmente en la nariz.

El cineol se utiliza en diversas industrias como la industria farmacéutica o la cosmética. Desde el punto de vista comercial, el aceite esencial de eucalipto ocupa el primer lugar en el mundo. Y en concreto, el mayor volumen comercial procede de *E. citriodora*, muy rico en citronelal, con gran interés en la industria perfumera.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Europea del Medicamento (EMA).** Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., folium. EMA/HMPC/892618/2011, 15 April 2013.
- **Agencia Europea del Medicamento (EMA).** Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R. T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R. T. Baker, aetheroleum. EMA/HMPC/307781/2012, 25 March 2014.
- **Barbosa LC, Filomeno CA, Teixeira RR.** Chemical variability and biological activities of *Eucalyptus* spp. essential oils. *Molecules* 2016, **21**(12). pii: E1671.
- **Bokaeian M, Nakhaee A, Moodi B, Ali Khazaei H.** *Eucalyptus globulus* (Eucalyptus) treatment of candidiasis in normal and diabetic rats. *Iran Biomed J* 2010, **14**(3): 121-6.
- **Cermelli C, Fabio A, Fabio G, Quaglio P.** Effect of *Eucalyptus* essential oil on respiratory bacteria and viruses. *Curr Microbiol* 2008, **56**(1): 89-92.
- **Damjanovic-Vratnica B, Dakov T, Sukovic D, Damjanovic J.** Antimicrobial effect of essential oil isolated from *Eucalyptus globulus* Labill. from Montenegro. *Czech J Food Sci* 2011, **29**: 277-84.
- **Dhakad AK, Pandey VV, Beg S, et al.** Biological, medicinal and toxicological significance of *Eucalyptus* leaf essential oil: a review. *J Sci Food Agric* 2018, **98**(3): 833-48.
- **Fischer J, Dethlefsen U.** Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind trial. *Cough* 2013, **9**(1): 25. doi: 10.1186/1745-9974-9-25.
- **Ikawati Z, Wahyuono S, Maeyama K.** Screening of several Indonesian medicinal plants for their inhibitory effect on histamine release from RBL-2H3 cells. *J Ethnopharmacol* 2001, **75**(2-3): 249-56.
- **Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, et al.** Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Med* 2003, **97**(3): 250-6.
- **Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U.** Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 2004, **114**(4): 738-42.
- **Mohamed GA, Ibrahim SR.** Eucalyptone G, a new phloroglucinol derivative and other constituents from *Eucalyptus globulus* Labill. *ARKIVOC* 2007, **15**: 281-91.
- **Mota VS, Turrini RN, Poveda VB.** Antimicrobial activity of *Eucalyptus globulus* oil, xylitol and papain: a pilot study. *Rev Esc Enferm USP* 2015, **49**(2): 215-9.
- **Osawa K, Yasuda H, Morita H, et al.** Eucalyptone from *Eucalyptus globulus*. *Phytochemistry* 1995, **40**(1): 183-4.
- **Salari MH, Amine G, Shirazi MH, et al.** Antibacterial effects of *Eucalyptus globulus* leaf extract on pathogenic bacteria isolated from specimens of patients with respiratory tract disorders. *Clin Microbiol Infect* 2006, **12**(2): 194-6.
- **Tohidpour A, Sattari M, Omidbaigi R, et al.** Antibacterial effect of essential oils from two medicinal plants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Phyto-medicine* 2010, **17**(2): 142-5.
- **Vigo E, Cepeda A, Gualillo O, Pérez-Fernández R.** In vitro anti-inflammatory effect of *Eucalyptus globulus* and *Thymus vulgaris*: nitric oxide inhibition in J774A.1 murine macrophages. *Pharm Pharmacol* 2004, **56**(2): 257-63.
- **Worth H, Schacher C, Dethlefsen U.** Concomitant therapy with Cineole (Eucalyptole) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. *Respir Res* 2009, **10**: 69. doi: 10.1186/1465-9921-10-69.