

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**Actividad antiinflamatoria y constituyentes fitoquímicos de *Matricaria*
chamomilla L.: Una revisión sistemática**

Tesis presentada por la Bachiller:

Carcausto Cari, Maditza Mabel

ORCID: 0009-0005-7998-2493

para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Asesor (a):

Mg. Candia Puma, Mayron Antonio

ORCID: 0000-0002-6328-3840

Arequipa - Perú

2025

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 09 de Septiembre del 2025

Dictamen: 005775-C-EPFyB-2025

Visto el borrador del expediente 005775, presentado por:

2016204292 - CARCAUSTO CARI MADITZA MABEL

Titulado:

**ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA Y CONSTITUYENTES FITOQUÍMICOS DE MATRICARIA
CHAMOMILLA L.: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

**29262816 - LOPEZ VALENCIA YENNY CANDELARIA
DICTAMINADOR**



**29440909 - MOLINA RODRIGUEZ FREDY NICOLAS
DICTAMINADOR**



**44327250 - MEDINA PEREZ JEANETH MARISOL
DICTAMINADOR**



Actividad antiinflamatoria y constituyentes fitoquímicos de Matricaria chamomilla L.: Una revisión sistemática

INFORME DE ORIGINALIDAD

19%

INDICE DE SIMILITUD

17%

FUENTES DE INTERNET

8%

PUBLICACIONES

7%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Católica de Santa María	2%
	Trabajo del estudiante	
2	hdl.handle.net	2%
	Fuente de Internet	
3	idus.us.es	1%
	Fuente de Internet	
4	Submitted to UNIBA	1%
	Trabajo del estudiante	
5	www.researchgate.net	1%
	Fuente de Internet	
6	www.coursehero.com	<1%
	Fuente de Internet	
7	static.elsevier.es	<1%
	Fuente de Internet	
8	rio.upo.es	<1%
	Fuente de Internet	
9	www.plantassaludables.es	<1%
	Fuente de Internet	
10	Submitted to Universidad Nacional de Colombia	<1%
	Trabajo del estudiante	
11	Submitted to Unviersidad de Granada	<1%
	Trabajo del estudiante	

DEDICATORIA

A Dios, por enseñarme el camino y permitirme concretar mi carrera. Gracias por haberme acompañado durante estos seis años de esfuerzo y dedicación, por ser mi guía y fortaleza en cada etapa de este proceso, y por brindarme salud y bondad para alcanzar esta meta.

A mi familia, especialmente a mis padres, Juana Sabina Cari Macedo y Esteban Gamaliel Carcausto Hanco, a mis hermanos y a mis sobrinos, quienes han estado a mi lado en cada paso de mi formación. Gracias por acompañarme en los momentos difíciles y por alentarme a seguir adelante. Este logro es el reflejo de su amor y dedicación, y siempre les estaré agradecida por creer en mí en cada etapa de este camino.

A mi esposo, Kevin Michael Hurtado Rodríguez, por su apoyo incondicional, sus consejos y sus palabras de aliento, que día a día me han dado fuerza para continuar. Gracias por tu compañía y por estar a mi lado en esta etapa tan importante de mi vida.

A mis compañeras, por su amistad, sus consejos y por cada palabra de aliento que me motivó a seguir adelante. Su apoyo ha sido fundamental para culminar este proceso tan significativo en mi desarrollo profesional.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por brindarme la oportunidad de alcanzar este logro, por darme salud para cumplir mis metas y por su inagotable bondad y amor.

A mis queridos padres, por su constante respaldo, protección y orientación en todo momento. Siempre tendrán un lugar especial en mi corazón.

A mi esposo, por sus consejos, sus principios, su paciencia y, sobre todo, por su amor incondicional.

Al Mg. Mayron Antonio Candia Puma, a quien agradezco por su dedicación al aclarar mis dudas, atender mis inquietudes y brindarme consejos útiles y orientación para la culminación de mi proyecto de tesis.

A los integrantes del jurado evaluador, por sus valiosas sugerencias y por su respaldo en la elaboración y evaluación de mi tesis.

GRACIAS

RESUMEN

Las plantas medicinales han sido pilares fundamentales en la medicina tradicional debido a su riqueza en compuestos bioactivos. *Matricaria chamomilla* L., conocida comúnmente como manzanilla, destaca por su tradicional uso en el manejo de trastornos inflamatorios. A pesar de su popularidad, es necesario consolidar la evidencia científica sobre sus constituyentes fitoquímicos y mecanismos antiinflamatorios para respaldar su uso y explorar nuevas aplicaciones terapéuticas.

Se realizó una revisión sistemática siguiendo los lineamientos PRISMA, enfocada en estudios publicados entre 2010 y 2024. La búsqueda se efectuó en las bases de datos Scopus, Web of Science y ScienceDirect, utilizando términos específicos relacionados con *Matricaria chamomilla*, sus constituyentes fitoquímicos y su actividad antiinflamatoria. Se incluyeron artículos originales en inglés que evaluaran la actividad antiinflamatoria de extractos o compuestos aislados de esta planta. Los criterios de selección permitieron identificar 15 estudios de alta calidad metodológica, los cuales fueron analizados de manera crítica.

La evidencia recopilada revela que los principales metabolitos responsables de la actividad antiinflamatoria de *Matricaria chamomilla* son los flavonoides (apigenina, luteolina, quercetina), las cumarinas (umbeliferona, dafnetina) y los sesquiterpenos (α -bisabolol, camazuleno). Estos compuestos exhiben efectos moduladores sobre procesos inflamatorios a través de diversos mecanismos, incluyendo la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la disminución de la producción de óxido nítrico (NO) y la supresión de citocinas proinflamatorias.

como TNF- α e IL-6. La apigenina, en particular, ha mostrado bloquear de manera efectiva la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), mientras que la luteolina contribuye a la inhibición de la 5-lipooxigenasa (5-LOX). La quercetina, por su parte, se destaca no solo por sus efectos antiinflamatorios, sino también por su capacidad antioxidante y su acción sobre la modulación inmunológica. Los sesquiterpenos, como el α -bisabolol y su óxido, actúan de manera sinérgica reduciendo la inflamación y protegiendo tejidos dañados, demostrando un efecto comparable a antiinflamatorios no esteroideos pero con menor riesgo de efectos adversos. Los estudios *in vivo* realizados en modelos animales han evidenciado reducciones significativas en la formación de edemas y en la producción de mediadores inflamatorios tras la administración de extractos de manzanilla o compuestos purificados. A nivel preclínico, se ha reportado que los extractos de *Matricaria chamomilla* son efectivos en modelos de inflamación aguda y crónica, con resultados prometedores en condiciones como artritis inducida y colitis experimental. Sin embargo, los ensayos clínicos son escasos. Algunos estudios piloto en humanos han sugerido que formulaciones tópicas y orales basadas en manzanilla pueden aliviar síntomas inflamatorios en dermatitis y enfermedades inflamatorias digestivas. No obstante, estos ensayos presentan limitaciones en cuanto al tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento, lo que impide generalizar los resultados.

La *Matricaria chamomilla* L. posee un perfil fitoquímico diverso que respalda su reconocida actividad antiinflamatoria. Flavonoides, cumarinas y sesquiterpenos actúan sinérgicamente en la modulación de procesos inflamatorios, posicionándola como una candidata prometedora para el desarrollo de terapias naturales. No obstante, se requieren estudios clínicos robustos para confirmar su eficacia y seguridad en humanos, abriendo así nuevas perspectivas para su integración en la medicina basada en evidencia.

Palabras clave: *Matricaria chamomilla*, fitoquímicos, antiinflamatorio.

ABSTRACT

Medicinal plants have been fundamental pillars in traditional medicine due to their richness in bioactive compounds. *Matricaria chamomilla* L., commonly known as chamomile, stands out for its traditional use in managing inflammatory disorders. Despite its popularity, it is necessary to consolidate scientific evidence regarding its phytochemical constituents and anti-inflammatory mechanisms to support its use and explore new therapeutic applications.

A systematic review was conducted following PRISMA guidelines, focusing on studies published between 2010 and 2024. The search was performed in the Scopus, Web of Science, and ScienceDirect databases using specific terms related to *Matricaria chamomilla*, its phytochemical constituents, and its anti-inflammatory activity. Original articles in English that evaluated the anti-inflammatory activity of extracts or isolated compounds from this plant were included. The selection criteria identified 15 studies with high methodological quality, which were critically analyzed.

The collected evidence reveals that the main metabolites responsible for the anti-inflammatory activity of *Matricaria chamomilla* are flavonoids (apigenin, luteolin, quercetin), coumarins (umbelliferone, daphnetin), and sesquiterpenes (α -bisabolol, chamazulene). These compounds exhibit modulatory effects on inflammatory processes through various mechanisms, including the inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2), the reduction of nitric oxide (NO) production, and the suppression of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6. Apigenin, in particular, has been shown to effectively block the activation of nuclear factor kappa B (NF- κ B), while

luteolin contributes to the inhibition of 5-lipoxygenase (5-LOX). Quercetin, for its part, stands out not only for its anti-inflammatory effects but also for its antioxidant capacity and immunomodulatory action. Sesquiterpenes, such as α -bisabolol and its oxide, act synergistically to reduce inflammation and protect damaged tissues, demonstrating an effect comparable to non-steroidal anti-inflammatory drugs but with a lower risk of adverse effects. *In vivo* studies in animal models have shown significant reductions in edema formation and in the production of inflammatory mediators following the administration of chamomile extracts or purified compounds. At the preclinical level, *Matricaria chamomilla* extracts have been reported to be effective in models of both acute and chronic inflammation, with promising results in conditions such as induced arthritis and experimental colitis. However, clinical trials are scarce. Some pilot studies in humans have suggested that topical and oral formulations based on chamomile may relieve inflammatory symptoms in dermatitis and inflammatory digestive diseases. Nevertheless, these trials present limitations regarding sample size and follow-up duration, preventing generalization of the results.

Matricaria chamomilla L. possesses a diverse phytochemical profile that supports its well-known anti-inflammatory activity. Flavonoids, coumarins, and sesquiterpenes act synergistically in modulating inflammatory processes, positioning it as a promising candidate for the development of natural therapies. However, robust clinical studies are required to confirm its efficacy and safety in humans, thus opening new perspectives for its integration into evidence-based medicine.

Keywords: *Matricaria chamomilla*, phytochemicals, anti-inflammatory.

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

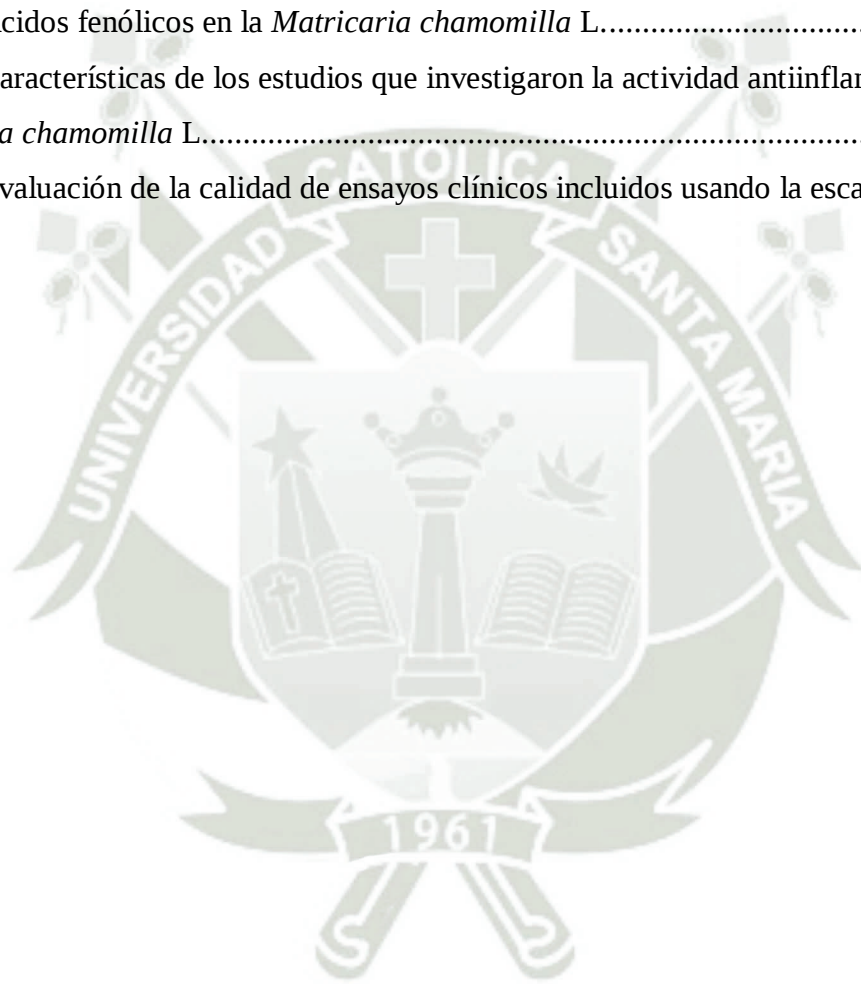
RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS	3
3. METODOLOGÍA.....	4
3.1. Protocolo del estudio	4
3.2. Bases de datos	4
3.3. Estrategia de Búsqueda.....	5
3.4. Criterios de elegibilidad.....	5
3.5. Análisis bibliométrico	7
3.6. Recopilación de Información.....	7
4. CUERPO DE LA REVISIÓN.....	8
4.1. Resultados de la estrategia de búsqueda.....	8
4.2. Características de la <i>Matricaria chamomilla</i> L.....	11
4.3. Constituyentes fitoquímicos de la <i>Matricaria chamomilla</i> L.....	14
4.3.1. Flavonoides	14
4.3.2. Cumarinas	17
4.3.3. Sesquiterpenos	20
4.3.4. Monoterpenos	25
4.3.5. Ácidos fenólicos.....	30
4.4. Actividad antiinflamatoria de la <i>Matricaria chamomilla</i> L.....	33
5. DISCUSIÓN	47
5.1. Síntesis de los hallazgos principales	47
5.2. Relación con la literatura existente	48
5.3. Análisis de inconsistencias y limitaciones.....	49
5.4. Relevancia e implicaciones.....	51
6. PERSPECTIVAS FUTURAS	54
7. CONCLUSIONES.....	56
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

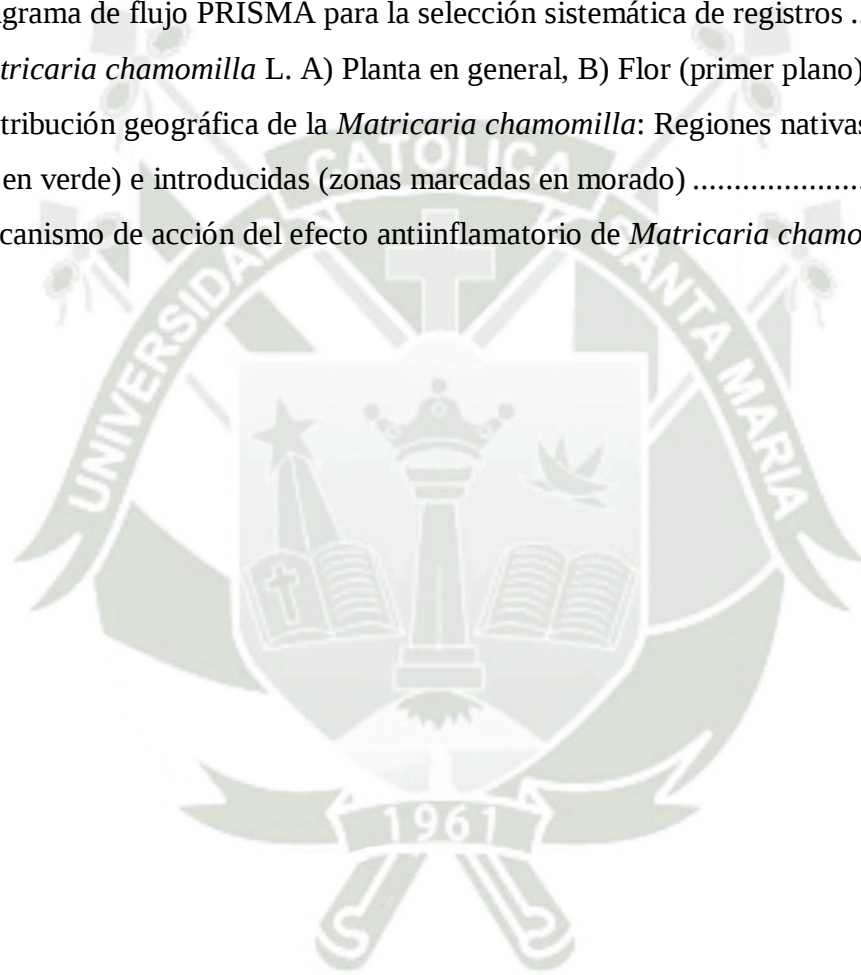
ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación taxonómica de <i>Matricaria chamomilla</i> L.	12
Tabla 2 Flavonoides presentes en la <i>Matricaria chamomilla</i> L.....	15
Tabla 3 Cumarinas presentes en la <i>Matricaria chamomilla</i> L.....	18
Tabla 4 Sesquiterpenos presentes en la <i>Matricaria chamomilla</i> L.	21
Tabla 5 Monoterpenos presentes en la <i>Matricaria chamomilla</i> L.	25
Tabla 6 Ácidos fenólicos en la <i>Matricaria chamomilla</i> L.....	31
Tabla 7 Características de los estudios que investigaron la actividad antiinflamatoria de la <i>Matricaria chamomilla</i> L.....	35
Tabla 8 Evaluación de la calidad de ensayos clínicos incluidos usando la escala de Jadad.....	46



ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1 Distribución temporal del número de artículos encontrados en la búsqueda inicial en las bases de datos ScienceDirect, Web of Science y Scopus en el periodo comprendido entre 2010 y 2024	8
Fig. 2 Análisis bibliométrico de la investigación sobre <i>Matricaria chamomilla</i> L. en relación a su actividad antiinflamatoria y constituyentes fitoquímicos.....	9
Fig. 3 Diagrama de flujo PRISMA para la selección sistemática de registros	10
Fig. 4 <i>Matricaria chamomilla</i> L. A) Planta en general, B) Flor (primer plano).....	13
Fig. 5 Distribución geográfica de la <i>Matricaria chamomilla</i> : Regiones nativas (zonas marcadas en verde) e introducidas (zonas marcadas en morado)	14
Fig. 6 Mecanismo de acción del efecto antiinflamatorio de <i>Matricaria chamomilla</i> L	45



1. INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad, las plantas medicinales han desempeñado un papel fundamental en el tratamiento de diversas afecciones, siendo valoradas por su riqueza en compuestos bioactivos con efectos terapéuticos (1). En las últimas décadas, el interés por los productos naturales ha cobrado nuevo impulso, motivado por la búsqueda de alternativas más seguras y accesibles frente a los fármacos sintéticos, los cuales suelen presentar efectos secundarios, resistencia y elevados costos de producción (2). Este resurgimiento ha llevado a un mayor enfoque en el estudio de metabolitos secundarios vegetales, cuyas propiedades farmacológicas ofrecen un prometedor potencial para el desarrollo de nuevas terapias (3).

Los avances en farmacognosia han permitido identificar numerosos compuestos activos en especies vegetales, entre los que destacan flavonoides, terpenos y polifenoles, reconocidos por su amplio espectro de actividades biológicas (4). Estos fitoquímicos no solo presentan una menor toxicidad en comparación con los fármacos convencionales, sino que también exhiben propiedades multifuncionales, como acción antiinflamatoria, antioxidante, antimicrobiana y neuroprotectora (5). Esta versatilidad los convierte en candidatos ideales para el diseño de tratamientos innovadores en diversas áreas médicas.

Entre las especies botánicas más estudiadas por sus beneficios terapéuticos se encuentra *Matricaria chamomilla* L. (manzanilla), una planta ampliamente utilizada en la medicina tradicional debido a sus efectos antiinflamatorios, antiespasmódicos y sedantes (6). Su uso empírico en el manejo de trastornos digestivos, inflamaciones y ansiedad ha sido respaldado por investigaciones científicas que demuestran su eficacia en la modulación de procesos biológicos clave (7). No obstante, a pesar de su popularidad, persisten interrogantes sobre los mecanismos moleculares exactos de sus componentes y su posible aplicación en otras patologías.

Los principales constituyentes bioactivos de *Matricaria chamomilla*, como la apigenina, el α -bisabolol y los derivados fenólicos, han sido asociados con efectos moduladores en vías inflamatorias y de estrés oxidativo (8). La apigenina, en particular, ha mostrado actividad antiproliferativa en células cancerosas y efectos neuroprotectores, sugiriendo su utilidad en enfermedades degenerativas (9). Por otro lado, el α -bisabolol ha demostrado eficacia en la

protección gástrica y como agente antimicrobiano, mientras que los compuestos fenólicos contribuyen a la reducción del daño oxidativo y la regulación de la respuesta inmune (10).

Dada la creciente evidencia científica sobre las propiedades de *Matricaria chamomilla*, resulta necesario realizar una síntesis crítica de los hallazgos disponibles para evaluar su potencial farmacológico de manera integral. Esta revisión sistemática busca analizar los constituyentes fitoquímicos y la actividad antiinflamatoria de la manzanilla, con el fin de proporcionar una base sólida para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas.



2. OBJETIVOS

i. Objetivo general

Evaluar, mediante una revisión sistemática, la actividad antiinflamatoria y los constituyentes fitoquímicos de *Matricaria chamomilla* L. (manzanilla), con el fin de integrar la evidencia científica disponible sobre sus mecanismos de acción y su potencial aplicación en terapias naturales.

ii. Objetivos específicos

1. Identificar y caracterizar los principales constituyentes fitoquímicos de *Matricaria chamomilla* L. responsables de su actividad antiinflamatoria.
2. Evaluar críticamente la evidencia preclínica y clínica disponible sobre la actividad antiinflamatoria de *Matricaria chamomilla* L.
3. Explicar los posibles mecanismos de acción de la actividad antiinflamatoria de *Matricaria chamomilla* L. relacionándola con sus constituyentes fitoquímicos.

3. METODOLOGÍA

3.1. Protocolo del estudio

En este estudio, se realizó una revisión sistemática de la literatura científica con el objetivo de analizar la actividad antiinflamatoria y los constituyentes fitoquímicos de *Matricaria chamomilla* L. Se utilizó la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), la cual favorece la sistematización rigurosa de los estudios incluidos, permitiendo una selección y análisis transparente de la evidencia disponible. La metodología PRISMA es una guía diseñada para mejorar la calidad y transparencia en la elaboración de revisiones sistemáticas y metaanálisis, asegurando que estos sean completos y reproducibles. Incluye un conjunto de 27 elementos clave que deben reportarse, como los criterios de inclusión y exclusión, la estrategia de búsqueda, la selección de estudios y el análisis de datos, además de un diagrama de flujo que visualiza el proceso de selección de artículos. Su objetivo principal es garantizar que los estudios sean rigurosos y basados en evidencia, facilitando la evaluación crítica y la toma de decisiones informadas en diversas áreas de investigación (11).

3.2. Bases de datos

La búsqueda de literatura científica se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas:

- Scopus: Una de las bases de datos más amplias y multidisciplinarias, reconocida por su cobertura exhaustiva de literatura científica de alta calidad. Scopus permite acceder a artículos originales y estudios relevantes en una amplia variedad de disciplinas, incluyendo ciencias farmacéuticas y bioquímicas (12).
- Web of Science: Una plataforma que ofrece acceso a literatura científica indexada de manera rigurosa. Su funcionalidad de rastreo de citas facilita identificar investigaciones clave y tendencias relevantes en el área de estudio (12).
- ScienceDirect: Una base de datos especializada en literatura científica y técnica, que proporciona acceso a una amplia gama de artículos revisados por pares (13).

Estas bases de datos fueron accedidas a través de la biblioteca virtual de la Universidad Católica de Santa María. Se incluyeron estudios publicados entre los años 2010 y 2024, considerando tanto ensayos en humanos como en modelos animales experimentales.

3.3. Estrategia de Búsqueda

La estrategia de búsqueda se diseñó utilizando combinaciones de palabras clave relacionadas con *Matricaria chamomilla* L. y su actividad antiinflamatoria. Se emplearon las siguientes cadenas de búsqueda en cada base de datos:

- Scopus: "*Matricaria chamomilla*" OR "Chamomile" AND "phytochemical constituents" AND "anti-inflammatory effect".
- Web of Science: "*Matricaria chamomilla*" OR "Chamomile" AND "phytochemical constituents" AND "anti-inflammatory effect".
- ScienceDirect: "*Matricaria chamomilla*" OR "Chamomile" AND "phytochemical constituents" AND "anti-inflammatory effect".

3.4. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión de los artículos seleccionados fueron los siguientes:

- Estudios publicados en bases de datos científicas reconocidas.
- Artículos originales publicados en revistas arbitradas.
- Publicaciones en idioma inglés.
- Estudios que incluyeran información relevante sobre *Matricaria chamomilla* L., incluyendo autor, año de publicación, diseño del estudio, aplicación en medicina tradicional, actividad antiinflamatoria, compuestos fitoquímicos y resultados.

Los criterios de exclusión fueron:

- Publicaciones en idiomas distintos al inglés.
- Revisiones sistemáticas previas y meta-análisis.
- Libros o capítulos de libro.
- Artículos sin acceso a texto completo en las bases de datos consultadas.

- Publicaciones que no incluyeran las palabras clave "*Matricaria chamomilla*" o "Chamomile" en su contenido principal.

La selección de los estudios se realizó en tres etapas:

- **Identificación:** En esta primera etapa, se realiza una limpieza inicial de los artículos recopilados. Los duplicados identificados en la base de datos se eliminan para evitar contar un mismo estudio más de una vez. Además, se descartan artículos que no cumplan con criterios básicos, como estar escritos en un idioma aceptado para el análisis (en este caso, inglés), o aquellos que no son estudios primarios, como revisiones y metaanálisis.
- **Cribado:** En la segunda etapa, se revisan los títulos y resúmenes de los artículos restantes con el propósito de determinar si son relevantes para los objetivos del estudio. Se aplican criterios de inclusión y exclusión definidos previamente. Los artículos que claramente no cumplen con estos criterios se descartan en este punto.
- **Elegibilidad:** Finalmente, en la tercera etapa, se accede al texto completo de los artículos identificados como potencialmente relevantes o de aquellos cuyo título o resumen no brindan información suficiente para tomar una decisión. En esta fase, se verifica en detalle si cumplen con los criterios de inclusión definidos, asegurando que contribuyan al objetivo del análisis. Aquellos que no cumplan con los requisitos se excluyen con una justificación documentada.

3.5. Análisis bibliométrico

Para la realización del análisis bibliométrico, los datos fueron obtenidos mediante una búsqueda en las bases de datos Web of Science, Scopus y ScienceDirect utilizando las cadenas de búsquedas previamente mencionadas; los registros resultantes fueron exportados en formato de texto plano (un formato de archivo simple y sin formato, como.csv, que contiene todos los datos bibliográficos necesarios), procesados para homogenizar la nomenclatura y posteriormente analizados con el software VOSviewer (v1.6.20), donde se ejecutó un análisis de co-ocurrencia de palabras clave con un umbral de frecuencia mínimo predefinido para generar una red de nodos interconectados, donde el tamaño de cada nodo representa la frecuencia del término, las líneas reflejan la fuerza de asociación y los colores distinguen los distintos clusters temáticos

que emergen de la agrupación automática de términos relacionados, permitiendo así visualizar la estructura y las tendencias de la investigación en el campo.

3.6. Recopilación de Información

Una vez seleccionados los artículos pertinentes, se extrajo información detallada sobre la actividad antiinflamatoria y los constituyentes fitoquímicos de *Matricaria chamomilla* L. Para el análisis de la actividad antiinflamatoria, se registraron los siguientes aspectos:

- Nombre del artículo.
- Actividad antiinflamatoria evaluada.
- Modelo experimental utilizado (cepa/línea celular, organismo, etc.).
- Dosis o concentración del compuesto evaluado.
- Principales hallazgos y conclusiones del estudio.

3.7. Evaluación de la calidad del estudio

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se realizó utilizando la escala de Jadad, instrumento ampliamente empleado para valorar ensayos clínicos aleatorizados. Esta escala considera tres criterios fundamentales: la adecuación del método de aleatorización (hasta dos puntos), el uso de enmascaramiento doble (hasta dos puntos) y la descripción de retiros o abandonos del estudio (hasta un punto), otorgando un puntaje total que varía de cero a cinco. Un puntaje igual o superior a tres se interpretó como indicativo de una calidad metodológica aceptable (14). Aunque ningún estudio fue excluido con base en esta puntuación, la calidad obtenida se tuvo en cuenta durante la interpretación de los hallazgos, a fin de asegurar una síntesis rigurosa y equilibrada de la evidencia disponible.

4. CUERPO DE LA REVISIÓN

4.1. Resultados de la estrategia de búsqueda

La Fig. 1 ilustra la evolución temporal del número de artículos encontrados en las bases de datos ScienceDirect, Web of Science (WOS) y Scopus en el periodo comprendido entre 2010 y 2024, en el contexto del análisis de la actividad antiinflamatoria y los constituyentes fitoquímicos de *Matricaria chamomilla* L. Se observa que ScienceDirect es la base de datos con la mayor cantidad de registros durante todo el periodo, con un crecimiento sostenido desde 29 artículos en 2010 hasta alcanzar su punto máximo en 2020 con 95 artículos, manteniéndose elevada en los años posteriores (69 en 2023 y 71 en 2024). En contraste, WOS presenta una tendencia similar, pero con cifras más moderadas, pasando de 12 artículos en 2010 a un máximo de 57 en 2020, seguido de un descenso a 24 en 2024. Por otro lado, Scopus muestra un comportamiento menos homogéneo, con registros prácticamente nulos hasta 2013, cuando comienza a aumentar ligeramente, alcanzando su máximo de 17 artículos en 2022. Estos resultados reflejan no solo el creciente interés científico en el tema, sino también la disparidad en la cobertura temática y la indexación entre las diferentes bases de datos, destacándose ScienceDirect como la más representativa para el área de estudio.

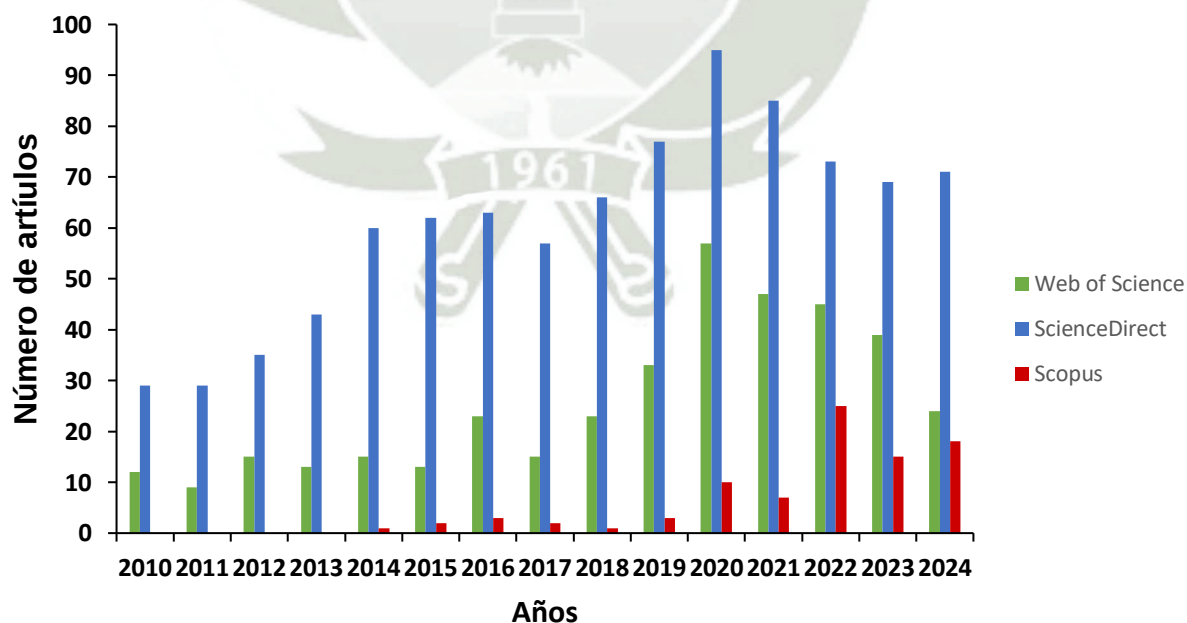


Fig. 1 Distribución temporal del número de artículos encontrados en la búsqueda inicial en las bases de datos ScienceDirect, Web of Science y Scopus en el periodo comprendido entre 2010 y 2024. Fuente: Elaboración propia.

[illegible]

9

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de analizar la actividad antiinflamatoria y los constituyentes fitoquímicos de *Matricaria chamomilla* L. La metodología empleada siguió las directrices del diagrama de flujo PRISMA, garantizando un proceso estructurado y reproducible para la selección de estudios relevantes. El procedimiento incluyó una búsqueda exhaustiva en bases de datos indexadas, utilizando términos clave relacionados con los compuestos bioactivos y la actividad antiinflamatoria de *Matricaria chamomilla*. Posteriormente, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para filtrar los estudios en función de su relevancia y calidad metodológica. Los artículos seleccionados fueron evaluados críticamente para asegurar la pertinencia de su contenido en relación con los objetivos del estudio. El diagrama de flujo PRISMA (Fig. 3) ilustra de manera detallada cada una de las fases del proceso, desde la identificación inicial de publicaciones hasta la selección final de los estudios considerados en la revisión.

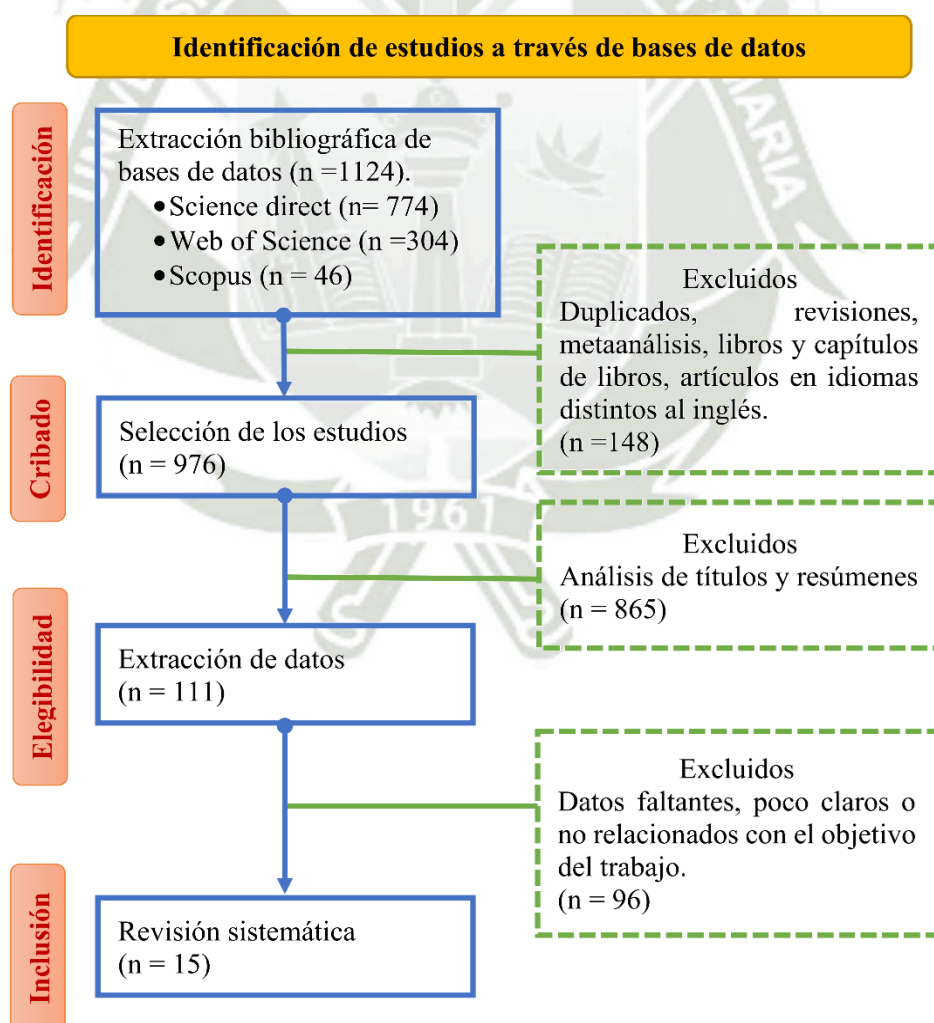


Fig. 3 Diagrama de flujo PRISMA para la selección sistemática de registros. Fuente:
Elaboración propia.

El proceso de selección de estudios para la presente revisión sistemática sobre la actividad antiinflamatoria y los constituyentes fitoquímicos de *Matricaria chamomilla* L. se realizó siguiendo la metodología PRISMA (Fig. 3). Inicialmente, se identificaron un total de 1,124 referencias mediante la búsqueda en tres bases de datos científicas: ScienceDirect (n= 774), Web of Science (n= 304) y Scopus (n= 46). En la fase de identificación, se procedió a la depuración de estudios duplicados, revisiones, metaanálisis, libros, capítulos de libros y artículos publicados en idiomas distintos al inglés, lo que resultó en la exclusión de 148 documentos. En la fase de cribado, se evaluaron 976 artículos en función de sus títulos y resúmenes, excluyéndose 865 por no cumplir con los criterios de inclusión predefinidos, principalmente por su falta de relevancia con el objetivo de la investigación. Posteriormente, en la fase de elegibilidad, se llevó a cabo una extracción de datos en 111 artículos, de los cuales 96 fueron descartados debido a la presencia de datos incompletos, información poco clara o la ausencia de relación con el objetivo del estudio. Finalmente, solo 15 estudios cumplieron con todos los criterios metodológicos y de calidad establecidos, por lo que fueron incluidos en la revisión sistemática. Estos estudios seleccionados proporcionan evidencia científica relevante sobre los metabolitos secundarios de *Matricaria chamomilla* y sus posibles aplicaciones terapéuticas, permitiendo una caracterización más precisa de su actividad antiinflamatoria y su potencial en la medicina basada en productos naturales.

4.2. Características de la *Matricaria chamomilla* L.

La información taxonómica de *Matricaria chamomilla* L. ha sido obtenida de la base de datos Integrated Taxonomic Information System (ITIS) (<https://www.itis.gov/>), una plataforma internacional que proporciona información estandarizada sobre la clasificación y nomenclatura de organismos. La *Matricaria chamomilla* L., es una especie vegetal clasificada dentro del reino *Plantae*, perteneciente al subreino *Viridiplantae*, grupo que incluye a las plantas verdes con capacidad fotosintética. Su ubicación en el infrareino *Streptophyta* y la superdivisión *Embryophyta* la identifica como una planta terrestre, mientras que su clasificación en la división *Tracheophyta* indica la presencia de un sistema vascular desarrollado para el transporte de agua y nutrientes. Asimismo, al estar dentro de la subdivisión *Spermatophytina*, esta especie se caracteriza por su reproducción mediante semillas. A nivel superior, *Matricaria chamomilla* pertenece a la clase Magnoliopsida, que agrupa a las dicotiledóneas, y al superorden *Asteranae*, que comprende plantas con inflorescencias especializadas. Su inclusión en el orden *Asterales* y en la familia *Asteraceae* la sitúa dentro de uno de los linajes botánicos más diversificados,

caracterizado por flores en capítulos y una notable adaptabilidad ecológica. Finalmente, dentro del género *Matricaria* L., se destacan especies con amplios usos medicinales, siendo *Matricaria chamomilla* L. una de las más estudiadas por sus propiedades terapéuticas y su aplicación en la fitomedicina (15) (Tabla 1).

Tabla 1 Clasificación taxonómica de *Matricaria chamomilla* L.

Nivel taxonómico	Nombre científico
Reino	<i>Plantae</i>
Subreino	<i>Viridiplantae</i>
Infrarreino	<i>Streptophyta</i>
Superdivisión	<i>Embryophyta</i>
División	<i>Tracheophyta</i>
Subdivisión	<i>Spermatophytina</i>
Clase	<i>Magnoliopsida</i>
Superorden	<i>Asteranae</i>
Orden	<i>Asterales</i>
Familia	<i>Asteraceae</i>
Género	<i>Matricaria</i> L.
Especie	<i>Matricaria chamomilla</i> L.

Fuente: Adaptado de ITIS 2025 (14).

En la literatura científica, *Matricaria chamomilla* L. ha sido citada bajo diversas sinonimias, entre ellas *Matricaria recutita* L., *Chamomilla recutita* (L.) Rausch., *Chamomilla vulgaris* Koch. Además, su denominación común varía según la región y el idioma; en español, se le conoce como manzanilla, manzanilla común, manzanilla fina, camomilla o margaza, mientras que en inglés recibe los nombres de *Chamomile*, *German chamomile* o *Wild chamomile* (16).

La *Matricaria chamomilla*, es una planta que se caracteriza por sus inflorescencias en capítulos, con un diámetro de 12 a 18 mm, cuyos involucros presentan dos a tres filas de brácteas pequeñas, oblongas-lineares y de ápice obtuso, con un margen membranoso (Fig. 4A). Las flores liguladas, dispuestas en aproximadamente quince unidades por capítulo, son de color blanco y se tornan reflejas con el tiempo; poseen una forma oblonga-ligulada con dos pequeñas escotaduras en el ápice, carecen de estambres y rodean el estilo bífido (Fig. 4B). En el centro del capítulo, los flósculos tubulares de color amarillo se organizan en una estructura densa,

presentando una morfología pentadentada con glándulas, y exhibiendo una característica fusión de las anteras en un tubo por el cual emerge el estilo bífido. Los frutos son aquenios pequeños, curvados, de superficie interna con cinco finas costillas y sin vilano, aunque con un margen ligeramente elevado en el ápice. Las flores de *Matricaria chamomilla* se reconocen fácilmente por su aroma peculiarmente aromático y su sabor amargo-aromático, así como por sus discos florales lisos, cónicos y huecos, que experimentan una notable contracción durante el proceso de secado (16).



Fig. 4 *Matricaria chamomilla* L. A) Planta en general. Adaptado de Plantnet 2025 (17), B) Flor (primer plano). Adaptado de Oaksummitnursery 2025 (18).

Matricaria chamomilla, es una planta herbácea anual, nativa de Europa y las regiones templadas de Asia. Debido a sus reconocidas propiedades medicinales, ha sido introducida y naturalizada en diversas partes del mundo, incluyendo América del Norte, América del Sur y Australia (Fig. 5) (19). En cuanto a sus condiciones de desarrollo, la manzanilla prefiere suelos bien drenados, ligeros y arenosos, y prospera mejor a pleno sol. Durante la germinación, es recomendable mantenerla en condiciones de semisombra, evitando la exposición directa al sol. La temperatura ideal para su crecimiento oscila entre 15 y 26 °C. Es una planta resistente que puede adaptarse a diferentes tipos de suelo, siempre que estén bien drenados y no retengan exceso de humedad (20). En el contexto peruano, la manzanilla se cultiva principalmente en regiones de la sierra y valles interandinos, donde las condiciones agroecológicas son favorables para su desarrollo. Las principales zonas de cultivo incluyen la provincia de Tarma en Junín, Ferreñafe en Lambayeque y Andahuaylas en Apurímac. En Tarma, se siembran

aproximadamente 100 hectáreas anuales, con un rendimiento estimado de 40 toneladas por hectárea, distribuidas en dos cortes por año. Aunque no es una especie nativa del Perú, su cultivo se ha consolidado en diversas áreas del país, siendo valorada por sus aplicaciones terapéuticas y su integración en la medicina tradicional peruana (21).

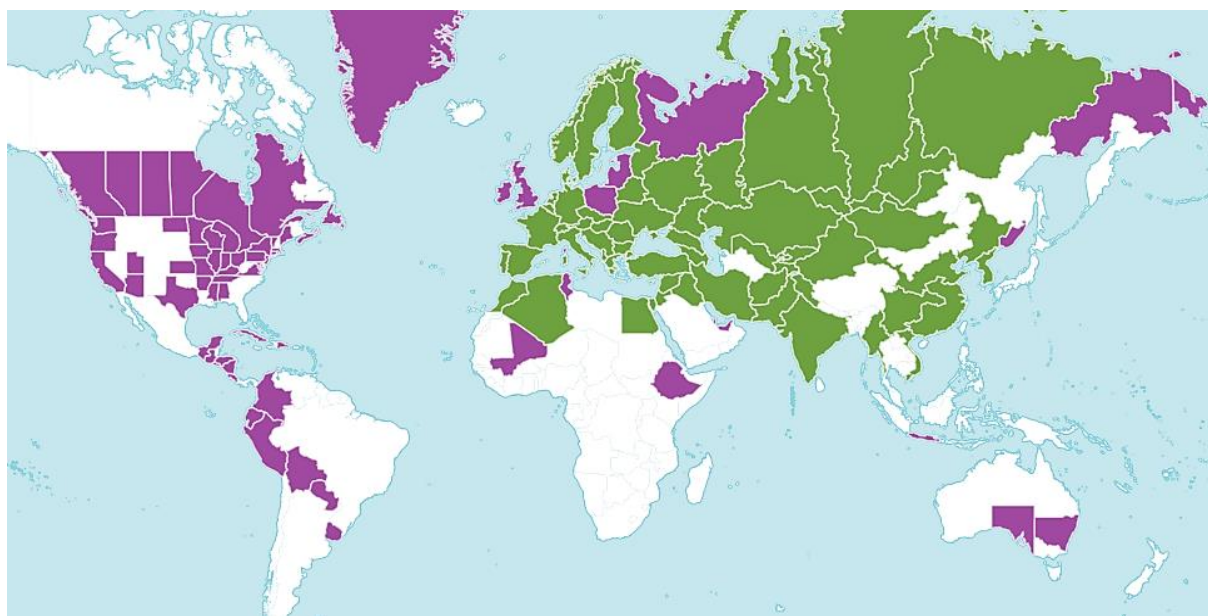


Fig. 5 Distribución geográfica de la *Matricaria chamomilla*: Regiones nativas (zonas marcadas en verde) e introducidas (zonas marcadas en morado). Adaptado de Royal Botanic Gardens 2025 (22).

4.3. Constituyentes fitoquímicos de la *Matricaria chamomilla* L.

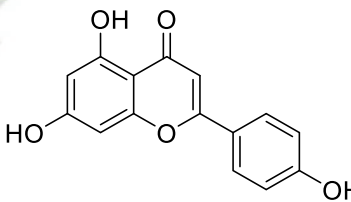
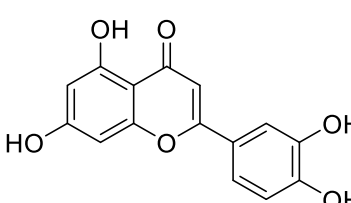
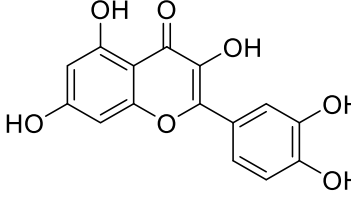
4.3.1. Flavonoides

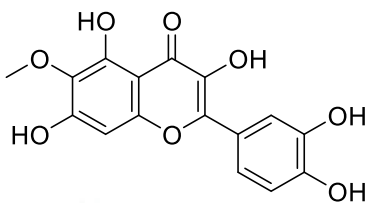
Los flavonoides son compuestos polifenólicos ampliamente distribuidos en el reino vegetal, caracterizados por una estructura básica de 15 átomos de carbono organizada en un esqueleto $C_6-C_3-C_6$ (23). Esta estructura consiste en dos anillos aromáticos unidos por una cadena de tres carbonos que generalmente forma un tercer anillo heterocíclico, resultando en una configuración de fenilbenzopirano o benzo- γ -pirano (24). La variación en la oxidación y patrón de sustitución del anillo C permite clasificar a los flavonoides en diversas subclases, incluyendo flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanoles, isoflavonas y antocianidinas, entre otras. Estas diferencias estructurales son responsables de la amplia gama de funciones biológicas que desempeñan (25). En las plantas, los flavonoides actúan como pigmentos que atraen

polinizadores, agentes protectores contra la radiación ultravioleta y defensores frente a patógenos (26). En la salud humana, su importancia radica en sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, contribuyendo a la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer y trastornos neurodegenerativos. Estudios epidemiológicos han demostrado que una ingesta elevada de flavonoides se asocia con una disminución en la incidencia de enfermedades crónicas, lo que subraya la relevancia de estos compuestos en la dieta humana (24).

La Tabla 2 resume los principales flavonoides identificados en *Matricaria chamomilla* L., destacando su ubicación en la planta y sus efectos terapéuticos. Según las referencias citadas, la apigenina, luteolina, quercetina y patuletina se localizan predominantemente en las flores, exhibiendo propiedades bioactivas como antiinflamatorias, antioxidantes, anticancerígenas y neuroprotectoras, entre otras. La apigenina y la luteolina también presentan actividad ansiolítica y antimicrobiana, mientras que la quercetina muestra un perfil más amplio, incluyendo efectos cardioprotectores, antidiabéticos y antivirales. La patuletina, por su parte, destaca por su acción espasmolítica.

Tabla 2 Flavonoides presentes en la *Matricaria chamomilla* L.

Referencia	Fitoquímico	Ubicación en la planta	Efecto terapéutico	Estructura química
(27)	Apigenina	Flores	Antiinflamatorio Antioxidante Anticancerígeno Neuroprotector Ansiolítico Antimicrobiano	
(28)	Luteolina	Flores	Antiinflamatorio Antioxidante Anticancerígeno Neuroprotector Antimicrobiano	
(29)	Quercetina	Flores	Antiinflamatorio Antioxidante Cardioprotector Anticancerígeno	

			Antidiabético Neuroprotector Antiviral Antimicrobiano	
(30)	Patuletina	Flores	Antiinflamatorio Antioxidante Espasmolítico	

Fuente: Elaboración propia.

La apigenina, un flavonoide de tipo flavona (5,7,4'-trihidroxiavona), se destaca por su estructura química caracterizada por un esqueleto de 15 carbonos (C6-C3-C6) con grupos hidroxilo en las posiciones 5, 7 y 4', lo que le confiere una notable capacidad antioxidante y de quelación de radicales libres (31). Este compuesto es uno de los principales flavonoides presentes en *Matricaria chamomilla* L., donde se concentra predominantemente en las flores, constituyendo un componente clave en su perfil fitoquímico y en sus aplicaciones terapéuticas tradicionales. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la apigenina ejerce un potente efecto antiinflamatorio mediante la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la reducción de la producción de óxido nítrico (NO) y la supresión de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6) (32). Además, su capacidad para modular la vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B) refuerza su papel como agente antiinflamatorio prometedor en el tratamiento de enfermedades crónicas asociadas a la inflamación, como la artritis y los trastornos metabólicos (33).

La luteolina, un flavonoide de tipo flavona (5,7,3',4'-tetrahidroxiflavona), se caracteriza por su estructura química basada en un esqueleto de 15 carbonos (C6-C3-C6) con grupos hidroxilo en las posiciones 5, 7, 3' y 4', lo que le confiere una elevada capacidad antioxidante y de neutralización de especies reactivas de oxígeno (ROS) (34). Este compuesto está presente de manera significativa en *Matricaria chamomilla* L., particularmente en sus flores, donde contribuye al perfil fitoquímico responsable de las propiedades medicinales atribuidas a esta especie. Estudios farmacológicos han demostrado que la luteolina ejerce un notable efecto antiinflamatorio mediante la inhibición de enzimas clave como la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la 5-lipooxigenasa (5-LOX), así como la supresión de mediadores inflamatorios como el óxido nítrico (NO), prostaglandina E2 (PGE2), y citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) (35). Además, su capacidad para modular la vía de señalización del NF- κ B y la activación de

la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) refuerza su potencial terapéutico en el manejo de enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide y los trastornos neurodegenerativos (36).

La quercetina, un flavonoide de tipo flavonol ampliamente distribuido en el reino vegetal, destaca por su relevancia farmacológica debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras de la respuesta inmunológica (37). Su estructura química, caracterizada por un esqueleto de 15 carbonos (C6-C3-C6) con grupos hidroxilos en las posiciones 3, 5, 7, 3' y 4', y una cetona en el carbono 4, le confiere su capacidad para neutralizar especies reactivas de oxígeno y quelar metales (38). En *Matricaria chamomilla* L., la quercetina se encuentra predominantemente en forma de glucósidos, como la rutina y la isoquercitrina, contribuyendo a su actividad biológica y su uso tradicional en el manejo de procesos inflamatorios (39). Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la quercetina inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6) y la actividad de enzimas como la ciclooxygenasa-2 (COX-2) y la 5-lipooxygenasa (5-LOX), lo que sustenta su potencial terapéutico en enfermedades inflamatorias crónicas (40).

La patuletina, un flavonoide de tipo O-metilado, ha cobrado relevancia en la investigación farmacológica debido a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, destacando su presencia en *Matricaria chamomilla* L. (41). Estructuralmente, la patuletina (3,5,7-trihidroxi-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona) se caracteriza por un núcleo flavonoide con grupos hidroxilo y metoxilo en posiciones clave, lo que facilita su interacción con enzimas y receptores implicados en la respuesta inflamatoria (42). Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que este compuesto inhibe la producción de mediadores proinflamatorios, como el óxido nítrico (NO) y las prostaglandinas, mediante la modulación de vías como NF- κ B y MAPK (43). En *Matricaria chamomilla*, la patuletina contribuye a los efectos terapéuticos de la infusión de manzanilla, particularmente en el alivio de trastornos gastrointestinales y dermatológicos asociados a la inflamación (44).

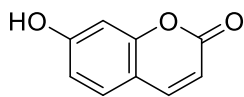
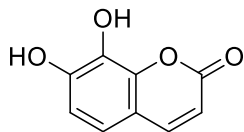
4.3.2. Cumarinas

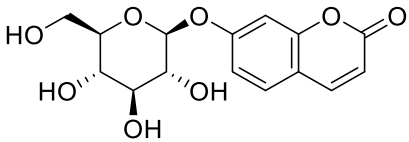
Las cumarinas son compuestos orgánicos pertenecientes a la familia de las benzopironas, caracterizados por una estructura química que consiste en la fusión de un anillo bencénico con una α -pirona, formando el esqueleto de 2H-cromen-2-ona (C₉H₆O₂). Estas sustancias se

encuentran ampliamente distribuidas en diversas especies vegetales, actuando como metabolitos secundarios con funciones defensivas, antimicrobianas y de protección contra la radiación ultravioleta (45). La importancia de las cumarinas radica en su versatilidad biológica y aplicaciones terapéuticas; se les ha atribuido actividad antitumoral, antiinflamatoria, anticoagulante y antioxidante, entre otras (46). Además, presentan propiedades fluorescentes que las hacen útiles en técnicas de imagenología y como sondas fluorescentes en estudios biológicos (47). La diversidad estructural de las cumarinas, derivada de diferentes patrones de sustitución en su núcleo central, contribuye a su amplia gama de actividades biológicas y aplicaciones en campos como la química medicinal y la farmacología (46).

La Tabla 3 evidencia que las cumarinas presentes en *Matricaria chamomilla* L. (umbeliferona, dafnetina y esquimina) comparten un núcleo estructural común (la benzopirona), lo que explica sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias recurrentes. Sin embargo, las variaciones en sus grupos funcionales, como la presencia de hidroxilos o metoxilos, modulan su actividad biológica. Por ejemplo, la umbeliferona y la esquimina, ambas con perfiles similares (antioxidante, antiinflamatorio, antimicrobiano y hepatoprotector), difieren en su biodisponibilidad debido a pequeñas diferencias estructurales que afectan su interacción con dianas moleculares. La dafnetina, con un patrón de sustitución distinto, adquiere propiedades neuroprotectoras y antitumorales, posiblemente por su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica o inhibir vías de señalización celular.

Tabla 3 Cumarinas presentes en la *Matricaria chamomilla* L.

Referencia	Fitoquímico	Ubicación en la planta	Efecto terapéutico	Estructura química
(48)	Umbeliferona	Hojas	Antioxidante Antiinflamatorio Antimicrobiano Hepatoprotector	
(48,49)	Dafnetina	Hojas	Antiinflamatorio Antibacteriano Neuroprotector Antitumoral	

(48)	Esquimina	Hojas	Antioxidante Antiinflamatorio Antimicrobiano Hepatoprotector	
------	-----------	-------	---	---

Fuente: Elaboración propia.

La umbeliferona (7-hidroxicumarina) es un compuesto fenólico de la familia de las cumarinas, ampliamente distribuido en plantas y reconocido por sus diversas propiedades farmacológicas, incluyendo actividad antioxidante, antimicrobiana y, particularmente, antiinflamatoria (48). Su estructura química consiste en un anillo de benceno fusionado a un anillo de pirona, con un grupo hidroxilo en la posición 7, lo que le confiere capacidad para modular vías de señalización proinflamatorias, como la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la reducción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (50). En *Matricaria chamomilla* L., la umbeliferona es uno de los metabolitos secundarios clave, contribuyendo a su perfil fitoterapéutico; estudios han demostrado que su presencia en extractos de flores de manzanilla está asociada a efectos antiinflamatorios significativos, tanto *in vitro* como *in vivo*, mediante la supresión de mediadores inflamatorios como óxido nítrico (NO) y prostaglandinas (PGE₂) (51).

La dafnetina, un compuesto cumarínico de relevancia farmacológica, ha sido identificada como un metabolito secundario presente en diversas especies vegetales, entre las que destaca *Matricaria chamomilla* L. (48,49). Químicamente, la dafnetina (7,8-dihidroxicumarina) se caracteriza por su estructura bicíclica basada en un anillo bencénico fusionado a un grupo α -pirona, con dos grupos hidroxilos en las posiciones 7 y 8, lo que le confiere actividad antioxidante y potencial antiinflamatorio (52). Estudios recientes sugieren que su presencia en *Matricaria chamomilla* contribuye a los efectos terapéuticos de la planta, particularmente en la modulación de vías inflamatorias como la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la reducción de citoquinas proinflamatorias (51). Aunque la evidencia directa sobre su mecanismo de acción en modelos *in vivo* es limitada, su similitud estructural con otras cumarinas bioactivas respalda su posible rol como agente antiinflamatorio (53).

La esquimina, cumarina de tipo lactona (cumarinona), ha cobrado relevancia en la investigación farmacológica debido a sus propiedades bioactivas, particularmente su efecto antiinflamatorio, el cual ha sido asociado a la inhibición de mediadores proinflamatorios como las ciclooxigenasas (COX) y el óxido nítrico (NO) (48). Su estructura química, caracterizada por

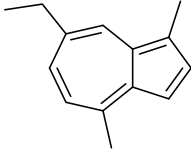
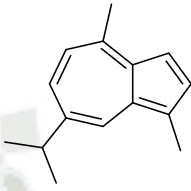
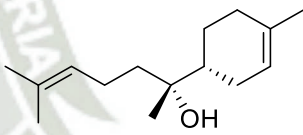
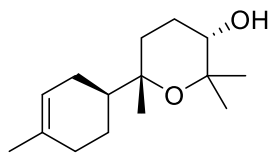
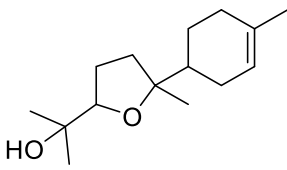
un núcleo de 2-fenilcromen-4-ona con grupos hidroxilo en las posiciones 5 y 7, junto a un metóxido en la posición 4', le confiere capacidad antioxidante y modulación de vías de señalización celular, como NF- κ B (54). En *Matricaria chamomilla* L., la escimetina se encuentra presente en proporciones significativas, contribuyendo a la actividad farmacológica de la planta, especialmente en extractos etanólicos y acuosos, donde sinergiza con otros compuestos como el camazuleno y el α -bisabolol para potenciar su acción antiinflamatoria (44). Estudios *in vivo* han demostrado que la escimetina reduce edemas y permeabilidad vascular en modelos de inflamación aguda, sugiriendo su potencial como agente terapéutico en enfermedades inflamatorias crónicas. Su mecanismo incluye la supresión de citocinas como IL-6 y TNF- α , evidenciando un perfil promisorio para aplicaciones en medicina natural y fitoterapia (55).

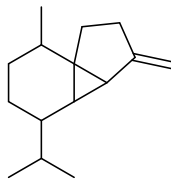
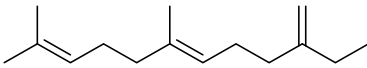
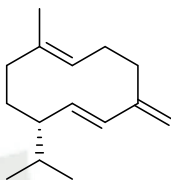
4.3.3. Sesquiterpenos

Los sesquiterpenos son una clase de terpenoides que constan de 15 átomos de carbono, formados por la unión de tres unidades de isopreno (C_5H_8), lo que les confiere una diversidad estructural notable y una amplia gama de funciones biológicas. Estas moléculas se encuentran predominantemente en aceites esenciales de diversas plantas y desempeñan roles cruciales en la ecología y fisiología vegetal, incluyendo la defensa contra herbívoros y patógenos, así como la atracción de polinizadores (56). Desde una perspectiva química, los sesquiterpenos exhiben una variedad de estructuras que abarcan desde cadenas lineales hasta complejos anillos policíclicos, lo que contribuye a su diversidad funcional y potencial terapéutico (57). Además, investigaciones recientes han destacado el potencial de los sesquiterpenos en aplicaciones farmacológicas, incluyendo propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas y anticancerígenas, lo que subraya su relevancia en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos (58).

La Tabla 4 resume los principales sesquiterpenos identificados en *Matricaria chamomilla* L., destacando su ubicación en la planta y sus efectos terapéuticos. Entre los compuestos más relevantes se encuentran el camazuleno y el guaiazuleno, localizados en las flores, los cuales exhiben propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y neuroprotectoras. El α -bisabolol y sus óxidos (A y B) también se encuentran en las flores, mostrando efectos analgésicos, antimicrobianos y gastroprotectores, mientras que el cubebeno, presente en flores y tallos, presenta actividad hepatoprotectora. Por otro lado, el β -farneseno y el germacreno D, ubicados en flores y partes aéreas, demuestran propiedades ansiolíticas y anticancerígenas.

Tabla 4 Sesquiterpenos presentes en la *Matricaria chamomilla* L.

Referencia	Fitoquímico	Ubicación en la planta	Efecto terapéutico	Estructura química
(59)	Camazuleno	Flores	Antiinflamatorio Antioxidante Antihistamínico Espasmolítico Astringente	
(60)	Guaiazuleno	Flores	Antiinflamatorio Antioxidante Cicatrizante Antimicrobiano Analgésico Antipruriginoso Neuroprotector	
(61)	α -Bisabolol	Flores	Antiinflamatorio Antioxidante Analgésico Anticancerígeno Antimicrobiano Neuroprotector Gastroprotector	
(62)	Óxido de bisabolol A	Flores	Antiinflamatorio Antioxidante Analgésico Antimicrobiano Cicatrizante Antiespasmódico Neuroprotector	
(63)	Óxido de bisabolol B	Flores	Antiinflamatorio Antioxidante Analgésico Antimicrobiano Cicatrizante Antiespasmódico Neuroprotector	

(64)	Cubebeno	Flores y tallos	Antiinflamatorio Antioxidante Antimicrobiano Hepatoprotector	
(65)	β -Farneseno	Flores y partes aéreas	Antiinflamatorio Antimicrobiano Ansiolítico Neuroprotector Gastroprotector	
(66)	Germacreno D	Flores	Antiinflamatorio Antimicrobiano Anticancerígeno Neuroprotector	

Fuente: Elaboración propia.

El camazuleno es un sesquiterpeno azul de notable interés farmacológico, reconocido por su potente actividad antiinflamatoria y su presencia característica en el aceite esencial de *Matricaria chamomilla* L., donde se forma a partir de la degradación térmica de sus precursores, como el matriceno y la matricina durante la destilación (59). Su estructura química, basada en un esqueleto de azuleno (7-etil-1,4-dimetilazuleno), le confiere propiedades antioxidantes y capacidad para inhibir mediadores proinflamatorios, como las prostaglandinas y el óxido nítrico, mediante la modulación de vías como la COX-2 y NF- κ B (67). Estudios *in vivo* e *in vitro* respaldan su eficacia en reducir edemas y la permeabilidad vascular, comparable a fármacos como la indometacina (51). La presencia de camazuleno en *Matricaria chamomilla* no solo define su calidad fitoterapéutica, sino que también subraya el valor de esta planta en medicina tradicional para el tratamiento de afecciones dermatológicas y gastrointestinales inflamatorias (4).

La guaiazuleno, un sesquiterpeno de color azul intenso, es un compuesto de notable importancia farmacológica debido a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, destacando su presencia en especies vegetales como *Matricaria chamomilla* L., donde contribuye a sus efectos terapéuticos (60). Su estructura química, basada en un esqueleto de azuleno (7-isopropil-1,4-dimetilazuleno), le confiere estabilidad y capacidad para modular vías inflamatorias, como la inhibición de mediadores proinflamatorios (e.g., COX-2 y TNF- α) (68). Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el guaiazuleno reduce el edema y la permeabilidad vascular,

respaldando su uso tradicional en el manejo de inflamaciones cutáneas y gastrointestinales (69). En *Matricaria chamomilla*, este compuesto se sintetiza durante el proceso de destilación al vapor de las flores, siendo un marcador clave de la calidad del aceite esencial (66).

El α -Bisabolol es un sesquiterpeno bicíclico de origen natural, químicamente denominado como 1-metil-4-(1,5-dimetil-4-hexenil)-ciclohex-3-en-1-ol ($C_{15}H_{26}O$), que se destaca por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y cicatrizantes, siendo especialmente abundante en el aceite esencial de *Matricaria chamomilla* L., donde puede constituir hasta un 50% de su composición (70). Este compuesto ha sido ampliamente estudiado por su capacidad para modular la respuesta inflamatoria, inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6, así como la actividad de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), lo que sugiere un mecanismo similar al de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (71). Además, su estructura lipofílica, caracterizada por un anillo de ciclohexeno y una cadena lateral hidrofóbica, le confiere alta permeabilidad en membranas biológicas, potenciando su biodisponibilidad y eficacia terapéutica (72). Estudios *in vivo* han demostrado que el α -Bisabolol reduce significativamente el edema en modelos de inflamación aguda, destacando su potencial como agente farmacológico complementario (71).

El óxido de bisabolol A (α -bisabolol óxido A) es un sesquiterpeno monocíclico de relevancia farmacológica, reconocido por su actividad antiinflamatoria y su presencia predominante en *Matricaria chamomilla* L., donde contribuye significativamente a las propiedades terapéuticas de la planta (62). Su estructura química, ((1S,2S,6R)-2-metil-6-(4-metilciclohex-3-en-1-il)hept-5-en-2-ol óxido), presenta un anillo ciclohexeno unido a una cadena hidrofóbica con un grupo epóxido, característica que influye en su interacción con dianas moleculares relacionadas con la inflamación, como la inhibición de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6) y la modulación de la vía NF- κ B (63). Estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que el óxido de bisabolol A reduce el edema y la permeabilidad vascular, comparable a fármacos como la indometacina, aunque con menor toxicidad. Su mecanismo incluye la supresión de COX-2 y la disminución de radicales libres, respaldando su uso tradicional en afecciones dermatológicas y gastrointestinales inflamatorias (73).

El óxido de bisabolol B (α -bisabolol óxido B) es un sesquiterpeno monocíclico de relevancia farmacológica, reconocido por su actividad antiinflamatoria y su presencia predominante en *Matricaria chamomilla* L., donde constituye uno de los principales componentes del aceite

esencial (63). Su estructura química, caracterizada por un esqueleto de bisabolano con un grupo hidroxilo y un epóxido en posiciones específicas (1-metil-4-(1,5-dimetil-4-oxido-4-hexenil)-ciclohexeno), le confiere propiedades bioactivas únicas, incluyendo la inhibición de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6) (74). Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que este compuesto modula la vía NF- κ B, reduciendo la expresión de enzimas ciclooxigenasas (COX-2) y la síntesis de prostaglandinas, lo que sustenta su potencial terapéutico en afecciones inflamatorias (60).

El cubebeno, un sesquiterpeno tricíclico de relevancia farmacológica, ha despertado interés científico por su presencia en especies vegetales como *Matricaria chamomilla* L., donde contribuye a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (64). Estructuralmente, el cubebeno (C₁₅H₂₄), consiste en un núcleo de tres anillos fusionados que forman una estructura con dos puentes, una configuración que favorece su interacción con dianas moleculares involucradas en la modulación de la respuesta inflamatoria, como la inhibición de citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-6) y la vía NF- κ B (75).

El β -Farneseno es un sesquiterpeno acíclico volátil que tiene la fórmula molecular C₁₅H₂₄. Se caracteriza por una cadena de 15 átomos de carbono y tres dobles enlaces conjugados que forman un esqueleto lineal y presenta isomería cis-trans (76). Este compuesto es ampliamente reconocido por su papel ecológico como semioquímico en interacciones planta-insecto, actuando como feromona de alarma en áfidos, pero también destaca por su presencia en aceites esenciales de plantas medicinales, particularmente en *Matricaria chamomilla* L., donde constituye uno de los principales terpenos. Estudios recientes han sugerido que el β -Farneseno, en sinergia con otros metabolitos como el α -bisabolol y camazuleno, contribuye a la actividad antiinflamatoria de la manzanilla, modulando vías como la COX-2 y la producción de citoquinas proinflamatorias (65).

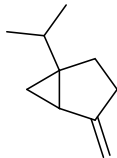
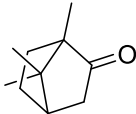
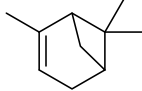
El germacreno D es un sesquiterpeno cíclico de relevancia farmacológica y ecológica, cuya estructura química se caracteriza por un esqueleto de 15 átomos de carbono (C₁₅H₂₄). Pertenecce al grupo de los ciclodienos y presenta un sistema de dobles enlaces conjugados en las posiciones 1, 6 y 8, junto con un grupo propan-2-il en la posición 8 (77). Este compuesto es un componente clave en los aceites esenciales de diversas plantas aromáticas, destacándose su presencia en *Matricaria chamomilla* L., donde contribuye significativamente al perfil terpénico junto con otros metabolitos como el α -bisabolol y el camazuleno (66). Estudios recientes han demostrado

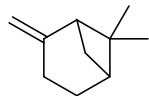
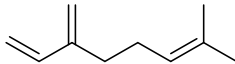
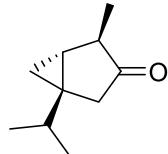
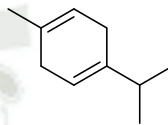
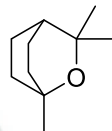
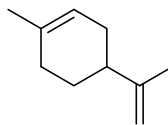
que la germacreno D posee propiedades antiinflamatorias, modulando la expresión de citoquinas proinflamatorias (ej. TNF- α e IL-6) mediante la inhibición de la vía NF- κ B, lo que sugiere su potencial terapéutico en enfermedades inflamatorias crónicas (78).

4.3.4. Monoterpenos

Los monoterpenos son compuestos orgánicos volátiles formados por la unión de dos unidades de isopreno, lo que les confiere una estructura química con diez átomos de carbono (C₁₀H₁₆). Estos metabolitos secundarios se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, especialmente en los aceites esenciales de numerosas plantas aromáticas y forestales, donde desempeñan funciones ecológicas clave, como la defensa contra herbívoros y patógenos, la atracción de polinizadores y la comunicación inter e intraespecífica (79). Desde el punto de vista químico, los monoterpenos pueden presentar estructuras acíclicas, monocíclicas o bicíclicas, y pueden contener diversos grupos funcionales, como alcoholes, éteres o cetonas, lo que contribuye a su diversidad estructural y funcional. Su importancia radica no solo en su papel ecológico, sino también en sus aplicaciones industriales y farmacológicas, ya que poseen propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes, lo que los convierte en componentes valiosos en la formulación de productos farmacéuticos, cosméticos y alimentarios (80).

Tabla 5 Monoterpenos presentes en la *Matricaria chamomilla* L.

Referencia	Fitoquímico	Ubicación en la planta	Efecto terapéutico	Estructura química
(81)	Sabineno	Flores	Antiinflamatorio Antioxidante Antimicrobiano Neuroprotector	
(82)	Alcanfor	Flores y hojas	Analgésico Antiinflamatorio Antiséptico Broncodilatador	
(83)	α -pineno	Flores y tallos	Antiinflamatorio Neuroprotector Antimicrobiano Broncodilatador	

(84)	β -pineno	Flores	Ansiofítico Antibacteriano Antiinflamatorio Antioxidante	
(82)	β -mirceno	Flores	Ansiofítico Analgésico Antiulceroso Antioxidante	
(82)	α -tujona	Flores y hojas	Antimicrobiano Antiparasitario Neuroestimulante	
(85)	γ -terpineno	Flores, tallos y hojas	Antiinflamatorio Antioxidante Antimicrobiano Ansiofítico	
(84)	Eucaliptol	Flores y hojas	Antiinflamatorio Antibacteriano Antifúngico Mucolítico Neuroprotector	
(86)	Limoneno	Flores y hojas	Antiinflamatorio Antioxidante Anticancerígeno Ansiofítico Cardioprotector Hepatoprotector Gastroprotector Antimicrobiano	

Fuente: Elaboración propia.

La Tabla 5 resume los principales monoterpenos identificados en *Matricaria chamomilla* L., destacando su distribución en la planta y sus efectos terapéuticos. Entre los compuestos más relevantes se encuentran el sabineno, con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y neuroprotectoras; el alcanfor, reconocido por su acción analgésica y broncodilatadora; y el α -pineno, que combina efectos antiinflamatorios y antimicrobianos. Además, monoterpenos como el β -mirceno y el limoneno exhiben actividades ansiolíticas y antioxidantes, mientras que el eucaliptol y la γ -terpineno aportan beneficios mucolíticos y antifúngicos. Estos hallazgos

subrayan el potencial farmacológico de la manzanilla, respaldando su uso tradicional en el tratamiento de diversas afecciones, desde trastornos inflamatorios hasta enfermedades neurodegenerativas y microbianas.

El sabineno es un monoterpeno bicíclico de relevancia fitoquímica, ampliamente distribuido en plantas aromáticas, destacando su presencia en *Matricaria chamomilla* L., donde contribuye a su perfil volátil y potencial terapéutico (81). Estructuralmente, el sabineno ($C_{10}H_{16}$) posee un anillo de ciclopentano fusionado con un anillo de ciclopropano, con un grupo isopropilo y un grupo metileno unidos a los anillos y una configuración molecular que le confiere propiedades bioactivas, incluyendo efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Estudios han demostrado que este compuesto, presente en el aceite esencial de manzanilla, modula la respuesta inflamatoria mediante la inhibición de mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico (NO) y las citoquinas (TNF- α e IL-6), sugiriendo su papel en aplicaciones terapéuticas para condiciones inflamatorias. Su mecanismo parece involucrar la regulación de vías como NF- κ B y MAPK, aunque se requieren más investigaciones para elucidar su farmacodinámica (87).

El alcanfor, un terpenoide bicíclico de fórmula molecular $C_{10}H_{16}O$, es un compuesto orgánico volátil ampliamente reconocido por sus propiedades farmacológicas, incluyendo efectos antiinflamatorios, analgésicos y antisépticos (88). Su estructura química, caracterizada por un grupo cetona unido a un esqueleto de bornano, le confiere capacidad para modular vías de señalización proinflamatorias, como la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la supresión de citocinas como el TNF- α (89). En *Matricaria chamomilla* L., el alcanfor se encuentra como componente minoritario del aceite esencial, aunque su presencia contribuye a la sinergia de efectos terapéuticos, particularmente en la reducción de la inflamación cutánea y gastrointestinal. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el alcanfor, incluso en bajas concentraciones, potencia la actividad antiinflamatoria de otros terpenos presentes en la manzanilla, como el α -bisabolol, mediante mecanismos que involucran la regulación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) (82).

El α -pineno es un monoterpeno bicíclico de gran relevancia en la química de productos naturales, ampliamente distribuido en aceites esenciales de diversas plantas, donde destaca por su papel ecológico como metabolito defensivo y atrayente de polinizadores. Su estructura química, un sistema de dos anillos fusionados que comparten dos átomos de carbono ($C_{10}H_{16}$), le confiere propiedades bioactivas significativas, incluyendo efectos antimicrobianos,

antioxidantes y, particularmente, antiinflamatorios (90). En *Matricaria chamomilla* L., el α -pineno se encuentra como componente minoritario del aceite esencial (<10%), aunque su contribución a la actividad farmacológica de la planta es notable; estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que este compuesto modula la cascada inflamatoria mediante la inhibición de mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico y las citoquinas TNF- α e IL-6, posiblemente a través de la regulación de la vía NF- κ B (83).

El β -pineno es un monoterpeno bicíclico de fórmula molecular $C_{10}H_{16}$, caracterizado por sistema bicíclico, formado por un anillo de siete carbonos, lo que le confiere propiedades bioactivas relevantes (91). Este compuesto es ampliamente distribuido en plantas aromáticas, destacando su presencia en *Matricaria chamomilla* L., donde contribuye al perfil volátil de su aceite esencial junto a otros terpenos como el α -bisabolol y el camazuleno. Estudios farmacológicos han demostrado que el β -pineno exhibe efectos antiinflamatorios al modular la producción de citoquinas proinflamatorias (como TNF- α e IL-6) e inhibir la vía del NF- κ B, mecanismo respaldado por modelos *in vitro* e *in vivo* (92). Su presencia en *Matricaria chamomilla* refuerza la actividad sinérgica del fitocomplejo, tradicionalmente empleado en medicina herbal para el alivio de trastornos gastrointestinales y dermatológicos asociados a procesos inflamatorios (84).

El β -mirceno es un monoterpeno acíclico de fórmula molecular $C_{10}H_{16}$, caracterizado por su estructura lineal, constituido por tres insaturaciones: dos enlaces dobles conjugados y un grupo metilideno en la posición 3, lo que le confiere reactividad y un papel clave en la biosíntesis de otros terpenoides. Este compuesto es ampliamente reconocido por su presencia en aceites esenciales de diversas plantas aromáticas, destacando su abundancia en *Matricaria chamomilla* L., donde contribuye significativamente al perfil fitoquímico y a sus propiedades terapéuticas (82). Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el β -mirceno posee un notable efecto antiinflamatorio, inhibiendo la producción de mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico y las citocinas TNF- α e IL-6, probablemente mediante la modulación de la vía NF- κ B (93).

La α -tujona es un monoterpeno bicíclico con la fórmula molecular $C_{10}H_{16}O$, cuya estructura se caracteriza por una cetona en la posición 3 y un grupo metilo en el carbono 4, además de un isopropilo en el carbono 1. En *Matricaria chamomilla* L., la α -tujona se encuentra en proporciones menores en comparación con otros terpenoides como el camazuleno y el

bisabolol, pero contribuye al perfil fitoquímico de su aceite esencial, el cual ha demostrado actividad antiinflamatoria en modelos *in vitro* e *in vivo* (82). Estudios sugieren que, junto a otros metabolitos secundarios, la α -tujona podría modular vías de señalización proinflamatorias, como la inhibición de NF- κ B y la reducción de citoquinas como IL-6 y TNF- α (51).

El γ -terpineno es un monoterpeno cíclico de fórmula molecular $C_{10}H_{16}$, caracterizado por su estructura química que incluye un anillo de ciclohexano con dos dobles enlaces conjugados (a posiciones 1 y 4) y un grupo metilo en la posición 4, lo que le confiere propiedades bioactivas relevantes. Este compuesto es un componente volátil significativo en los aceites esenciales de diversas plantas aromáticas, destacando su presencia en *Matricaria chamomilla* L., donde contribuye al perfil fitoquímico asociado con sus efectos terapéuticos (85). Estudios recientes han demostrado que el γ -terpineno posee actividad antiinflamatoria, modulando la expresión de citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6, e inhibiendo la vía del NF- κ B, lo que sugiere su potencial como agente terapéutico en enfermedades inflamatorias (94).

El eucaliptol, también conocido como 1,8-cineol, es un monoterpenoide oxigenado de amplia relevancia farmacológica y biológica, destacado por su actividad antiinflamatoria, antioxidante y mucolítica. Su estructura se caracteriza por un anillo de ciclohexano fusionado con un anillo de 3 miembros que contiene un átomo de oxígeno, formando un puente de óxido entre los carbonos 1 y 8 (de ahí su nombre sistemático 1,8-cineol), lo que le confiere propiedades volátiles y una notable capacidad para interactuar con membranas celulares y receptores moleculares (95). Este compuesto es abundante en aceites esenciales de plantas como *Eucalyptus globulus*, pero también se ha identificado en *Matricaria chamomilla* L., donde contribuye a su perfil fitoquímico junto con otros terpenoides y flavonoides, aunque en concentraciones menores comparadas con las del α -bisabolol y camazuleno. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el eucaliptol modula vías antiinflamatorias, como la inhibición de NF- κ B y la reducción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β), lo que sustenta su potencial en el manejo de condiciones inflamatorias crónicas (96).

El limoneno, un monoterpeno cíclico de fórmula molecular $C_{10}H_{16}$ y estructura química caracterizada por un anillo de ciclohexeno con un grupo metilo en posición 1 y un isopropenilo en posición 4, es un compuesto de amplia relevancia en la industria alimentaria, cosmética y farmacéutica debido a sus propiedades aromáticas, antioxidantes y antiinflamatorias (97). En

Matricaria chamomilla L., el limoneno es uno de los principales componentes volátiles de su aceite esencial, contribuyendo a su aroma distintivo y potencial terapéutico (86). Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que este terpeno modula vías de señalización proinflamatorias, como la inhibición de NF- κ B y la reducción de citoquinas como IL-6 y TNF- α , lo que sustenta su uso tradicional en el manejo de afecciones inflamatorias (98).

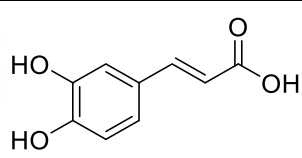
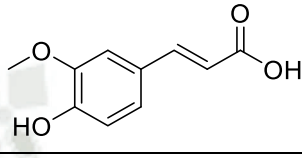
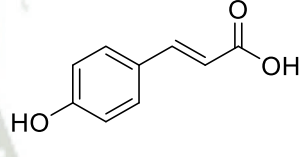
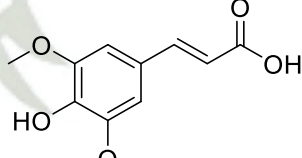
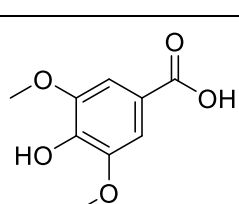
4.3.5. Ácidos fenólicos

Los ácidos fenólicos son compuestos orgánicos caracterizados por la presencia de un anillo aromático unido a uno o más grupos hidroxilo y un grupo carboxilo. Se clasifican principalmente en dos grupos: ácidos hidroxibenzoicos y ácidos hidroxicinámicos. Los primeros derivan del ácido benzoico y presentan estructuras más simples, mientras que los segundos derivan del ácido cinámico y poseen estructuras más complejas. Estos compuestos están ampliamente distribuidos en el reino vegetal, encontrándose en frutas, verduras y cereales, y desempeñan funciones esenciales en las plantas, como la defensa contra patógenos y la protección frente a la radiación ultravioleta (99). Desde una perspectiva nutricional, los ácidos fenólicos son reconocidos por sus propiedades antioxidantes, contribuyendo a neutralizar radicales libres y, por ende, a prevenir el daño oxidativo en las células humanas. Esta actividad antioxidante se ha asociado con la reducción del riesgo de enfermedades crónicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer. Además, estudios han demostrado que la capacidad antioxidante de estos compuestos está influenciada por la posición y número de grupos hidroxilo en su estructura química, así como por la presencia de otros sustituyentes en el anillo aromático. Por ejemplo, los ácidos hidroxicinámicos, como el ácido cafeíco y el ácido ferúlico, exhiben una mayor actividad antioxidante en comparación con los ácidos hidroxibenzoicos, debido a la presencia de un doble enlace conjugado en su cadena lateral, lo que facilita la deslocalización de electrones y la estabilización de radicales libres (100).

La Tabla 6 resume los principales ácidos fenólicos identificados en *Matricaria chamomilla* L., destacando su ubicación en la planta, efectos terapéuticos y estructuras químicas. Los compuestos como el ácido cafeíco, ferúlico, p-cumárico, sinápico y siríngico se localizan predominantemente en hojas y raíces, exhibiendo propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, comunes a todos ellos. Además, el ácido cafeíco muestra actividad antimicrobiana, mientras que los ácidos p-cumárico y siríngico presentan efectos antiespasmódicos, siendo el primero también reconocido por su acción sedante. Las estructuras

químicas, aunque simplificadas en la tabla, reflejan la presencia de grupos hidroxilo y otros sustituyentes característicos que contribuyen a su bioactividad.

Tabla 6 Ácidos fenólicos en la *Matricaria chamomilla* L.

Referencia	Fitoquímico	Ubicación en la planta	Efecto terapéutico	Estructura química
(28)	Ácido cafeíco	Hojas y raíces	Antioxidante Antiinflamatorio Antimicrobiano	
(28)	Ácido ferúlico	Hojas y raíces	Antioxidante Antiinflamatorio	
(28)	Ácido p-cumárico	Hojas y raíces	Antioxidante Antiinflamatorio Antiespasmódico Sedante	
(101)	Ácido sinápico	Hojas y raíces	Antioxidante Antiinflamatorio	
(101)	Ácido siríngico	Hojas y raíces	Antioxidante Antiinflamatorio Antiespasmódico	

Fuente: Elaboración propia.

El ácido cafeíco (3,4-dihidroxicinámico) es un compuesto fenólico ampliamente distribuido en el reino vegetal, reconocido por su actividad antioxidante, antiinflamatoria y potencial quimiopreventivo. Su estructura química consiste en un anillo bencénico con dos grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 4 (meta y para), unido a una cadena propenoica que le confiere propiedades de ácido carboxílico conjugado, esencial para su capacidad de neutralizar radicales libres (102). En *Matricaria chamomilla* L, el ácido cafeíco se encuentra como metabolito secundario, frecuentemente asociado a otros fenólicos como los flavonoides, contribuyendo a su perfil farmacológico (28). Estudios han demostrado que este compuesto inhibe la producción

de mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico y las citoquinas (TNF- α , IL-6), mediante la modulación de vías como NF- κ B y MAPK, lo que sustenta su uso tradicional en afecciones inflamatorias.(103).

El ácido ferúlico (4-hidroxi-3-metoxicinámico) es un compuesto fenólico ampliamente distribuido en el reino vegetal, reconocido por su potente actividad antioxidante y antiinflamatoria, atribuida a su estructura química caracterizada por un anillo aromático sustituido con grupos hidroxilo ($-\text{OH}$) y metoxilo ($-\text{OCH}_3$), junto a una cadena lateral propanoide que facilita la neutralización de radicales libres y la modulación de vías de señalización proinflamatorias (104). Este metabolito secundario es particularmente abundante en *Matricaria chamomilla* L., donde se encuentra esterificado en las paredes celulares y liberado durante procesos de extracción o digestión, contribuyendo a las propiedades terapéuticas de la planta (28). Estudios han demostrado que el ácido ferúlico inhibe la producción de mediadores inflamatorios como el óxido nítrico, prostaglandina E_2 y citoquinas (IL-6, TNF- α), mediante la supresión de la vía NF- κ B y la activación de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (105).

El ácido p-cumárico (4-hidroxicinámico) es un compuesto fenólico ampliamente distribuido en el reino vegetal, perteneciente a la familia de los hidroxicinamatos, cuya estructura química consiste en un anillo aromático fenólico unido a un grupo propenoico ($\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$), lo que le confiere propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Este metabolito secundario es particularmente abundante en *Matricaria chamomilla* L., donde contribuye a su actividad farmacológica, especialmente como modulador de la respuesta inflamatoria mediante la inhibición de mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico (NO) y las citoquinas (e.g., TNF- α e IL-6) (28). Estudios han demostrado que el ácido p-cumárico reduce la expresión de enzimas ciclooxigenasas (COX-2) y la síntesis de prostaglandinas, sugiriendo su potencial como agente terapéutico en enfermedades inflamatorias crónicas (106).

El ácido sinápico es un compuesto fenólico ampliamente distribuido en el reino vegetal, perteneciente a la familia de los ácidos hidroxicinámicos, reconocido por su estructura química que consta de un anillo aromático sustituido con grupos hidroxilo ($-\text{OH}$) y metoxilo ($-\text{OCH}_3$), junto a una cadena propenoica ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$) que le confiere propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (107). Este metabolito secundario es particularmente abundante en *Matricaria chamomilla* L., donde contribuye a su actividad farmacológica, especialmente como modulador

de la respuesta inflamatoria mediante la inhibición de mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico y las citoquinas (e.g., TNF- α e IL-6) (101). Estudios han demostrado que el ácido sinápico ejerce su efecto antiinflamatorio a través de la supresión de la vía NF- κ B, reduciendo así el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica (108).

El ácido siríngico (4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzoico) es un compuesto fenólico derivado del ácido benzoico, reconocido por su estructura química que presenta dos grupos metoxi ($-\text{OCH}_3$) en las posiciones 3 y 5, y un grupo hidroxilo ($-\text{OH}$) en la posición 4 del anillo aromático, lo que confiere propiedades antioxidantes y antiinflamatorias significativas. Este metabolito secundario ha sido identificado en diversas plantas, destacándose su presencia en *Matricaria chamomilla* L., donde contribuye a su actividad farmacológica (101). Estudios recientes sugieren que el ácido siríngico modula vías de señalización proinflamatorias, como la inhibición de la ciclooxigenasa-2 y la reducción de citoquinas como TNF- α e IL-6, lo que respalda su potencial terapéutico en condiciones inflamatorias (109).

4.4. Actividad antiinflamatoria de la *Matricaria chamomilla* L.

La inflamación es un mecanismo de defensa fundamental del organismo ante agresiones externas o internas, como infecciones, traumatismos, toxinas o daño tisular. Se trata de un proceso biológico complejo y altamente regulado que involucra la participación de células, mediadores químicos y respuestas vasculares destinadas a eliminar el agente nocivo, limitar el daño y promover la reparación (110). Sin embargo, cuando la inflamación se vuelve crónica o desregulada, puede contribuir al desarrollo de diversas patologías, como enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus tipo 2 y aterosclerosis (111).

La respuesta inflamatoria se divide clásicamente en dos fases: aguda y crónica. La inflamación aguda es una reacción inmediata y de corta duración, caracterizada por cambios vasculares, extravasación de leucocitos y liberación de mediadores proinflamatorios (112). Por otro lado, la inflamación crónica persiste en el tiempo, implicando una infiltración celular prolongada, remodelación tisular y, en muchos casos, daño orgánico progresivo (113).

La fase aguda se inicia con la activación de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), como los receptores Toll-like (TLRs), que detectan moléculas asociadas a patógenos (PAMPs) o daño (DAMPs) (114). Esta activación desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1 (IL-1) y la

interleucina-6 (IL-6), que inducen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (115). Los leucocitos, especialmente neutrófilos y monocitos, migran al sitio de la lesión mediante un proceso denominado extravasación, que implica adhesión endotelial, rodamiento y diapédesis. Una vez en el tejido, estas células fagocitan microorganismos y debris celulares, mientras liberan especies reactivas de oxígeno (ROS) y enzimas proteolíticas para neutralizar el agente agresor (116).

Si el estímulo inflamatorio persiste, la respuesta aguda puede evolucionar hacia una inflamación crónica, caracterizada por la infiltración de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. Los macrófagos activados secretan factores de crecimiento y citocinas que promueven la angiogénesis y la fibrosis, contribuyendo a la reparación pero también a la disfunción tisular (117). En enfermedades como la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal, la activación persistente del sistema inmunitario conduce a un círculo vicioso de daño y autoinmunidad. Además, la inflamación crónica de bajo grado, asociada a la obesidad y el síndrome metabólico, se ha vinculado con resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular (118).

La investigación sobre la *Matricaria chamomilla* L. ha revelado un notable potencial antiinflamatorio en estudios *in vitro* (Tabla 7), utilizando principalmente extractos y compuestos aislados de sus flores. Evaluaciones realizadas sobre enzimas proinflamatorias como COX-2 demostraron que metabolitos como el β -sitosterol, β -amirina y miricetina poseen elevada capacidad inhibitoria, destacando β -sitosterol con hasta un 98% de inhibición a bajas concentraciones. Asimismo, extractos acuosos inhibieron de forma dosis-dependiente la producción de óxido nítrico (NO) y la expresión de iNOS en macrófagos RAW 264.7, bloqueando la activación del factor de transcripción NF- κ B. El aceite esencial, por su parte, mostró efectos relevantes al disminuir citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6 en células humanas y murinas, además de atenuar la generación de especies reactivas de oxígeno y proteger la función mitocondrial. La inhibición conjunta de vías como NF- κ B y MAPK sugiere que los extractos de *Matricaria chamomilla* actúan mediante mecanismos amplios y coordinados en la respuesta inflamatoria celular.

Complementando los hallazgos celulares, los estudios *in vivo* han confirmado la eficacia antiinflamatoria de la *Matricaria chamomilla* en modelos animales (Tabla 7). Ensayos con aceite esencial y extractos acuosos en modelos de edema inducido por carragenina y xilol en

roedores mostraron reducciones significativas de mediadores inflamatorios como PGE₂ y NO. Además, en modelos murinos de inflamación cutánea similar a la psoriasis, el aceite esencial, rico en azuleno, redujo eficazmente la expresión de citocinas inflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , mejorando clínicamente el eritema y la descamación. Extractos etanólicos mostraron efectos antinociceptivos y antiinflamatorios en el modelo de formalina, e incluso en contextos de inflamación sistémica como la inducida por dietas hiperlipidémicas, el extracto hidroalcohólico fue capaz de reducir marcadores séricos inflamatorios y corregir el perfil lipídico, comparable en algunos aspectos al efecto de la lovastatina.

Los estudios clínicos han trasladado estos efectos prometedores a la práctica humana (Tabla 7). Ensayos aleatorizados y controlados demostraron que el extracto fluido de *Matricaria chamomilla* incorporado en formulaciones tópicas logró reducir el tamaño de úlceras y la intensidad del dolor en pacientes con estomatitis aftosa. De manera similar, en pacientes con osteoartritis de rodilla, el uso tópico de aceite de manzanilla disminuyó la necesidad de analgésicos y mostró buena tolerabilidad. Otros ensayos en patologías inflamatorias como la rinosinusitis crónica y el síndrome del túnel carpiano revelaron mejoras clínicas significativas en síntomas inflamatorios y en calidad de vida, sin efectos adversos relevantes.

Tabla 7 Características de los estudios que investigaron la actividad antiinflamatoria de la *Matricaria chamomilla* L.

Estudio	Parte de la planta	Componente/tipo de extracto	Concentración del componente o extracto	Modelo de estudio antiinflamatorio	Resultados principales
Estudios <i>in vitro</i>					
(119)	Flores	Extracto de té de flores. Se estudiaron metabolitos secundarios aislados, como apigenina, β -amirina, β -eudesmol, β -sitosterol, daucosterol, farnesol y miricetina	Compuestos puros evaluados <i>in vitro</i> contra COX2 a concentraciones de 0.1 μ M y 1 μ M. En el ensayo de crecimiento celular con extracto total,	Enzima COX2 <i>in vitro</i> (actividad enzimática) para medir la inhibición directa. Estudios en líneas celulares humanas (cáncer) para evaluación indirecta de efectos biológicos relacionados con	β-Sitosterol mostró la mayor inhibición de COX2 (92% a 0.1 μM y 98% a 1 μM). - Apigenina presentó la inhibición más baja (42% a 0.1 μM y 90% a 1 μM). - Miricetina es destacada como compuesto con potencial inhibidor de

			se usaron diferentes concentraciones (7 diluciones) y se midió IC50 en células cancerígenas	inflamación y proliferación celular.	COX2 y con actividad citotóxica en células tumorales. • Estos compuestos bioactivos contribuyen al efecto antiinflamatorio conocido del extracto de <i>Matricaria chamomilla</i> .
(120)	Flores	Extracto acuoso de flores secas (preparado por suspensión al 5% p/v en agua caliente, filtrado y liofilizado)	Dosis equivalentes a concentraciones molares de apigenina 7-O-glucosido, en rangos de 5 a 40 µg/ml para ensayos celulares. Dosis específicas usadas: 10, 20, 40 µg/mL principalmente	Cultivo celular de macrófagos murinos RAW 264.7 estimulados con LPS (1 µg/ml) y otros mediadores inflamatorios (IL-1β, IL-6, TNF·). Se midió producción de óxido nítrico (NO), expresión de iNOS, y actividad del factor de transcripción NF-κB.	• El extracto acuoso de <i>Matricaria chamomilla</i> inhibió la producción inducida de NO en macrófagos RAW 264.7 de forma dosis y tiempo dependiente (hasta 83% reducción a 40 µg/ml). • Reducción significativa de expresión proteica y de ARNm de iNOS. • Inhibición de la activación del factor NF-κB/RelA (p65) mediante bloqueo de la quinasa IKKβ y estabilización del inhibidor IκBα, impidiendo la translocación nuclear de NF-κB. • El extracto bloqueó la producción de NO inducida por LPS y por las citocinas proinflamatorias IL-1β, IL-6 y TNF·.
(121)	Flores	Los principales compuestos analizados fueron β-amirina, β-sitosterol, β-eudesmol,	Las concentraciones utilizadas en los ensayos	Se utilizaron células HEK-Blue Null1, que tienen un gen reportero sensible a NF-κB.	• β-amirina fue el compuesto más efectivo para inhibir la actividad de NF-κB.

		apigenina, daucosterol y miricetina.	fueron 0.1 μ M, 1 μ M y 10 μ M	La activación inflamatoria fue inducida por TNF- α (100 ng/mL)	• Se observó una reducción significativa de la actividad de NF-κB en células tratadas con β-amirina en las tres concentraciones evaluadas. • β-amirina también disminuyó la generación de ROS inducida por TNF-α e hidrógeno peróxido. • Se detectó una alteración en el potencial de membrana mitocondrial, lo que sugiere un efecto protector sobre las células inflamadas. • Además, β-amyrin, lupeol y quercetina inhibieron la expresión de las citoquinas proinflamatorias IL-1β e IL-6 a nivel de mRNA.
(122)	Planta entera seca	Extracción con etanol al 75% por reflujo a 73 °C. Posterior fraccionamiento por partición líquida-líquida con solventes: éter de petróleo, diclorometano, acetato de etilo, n-butanol y agua. El estudio se centró en la fracción de diclorometano (EOD)	Se evaluaron concentraciones de 6.25, 12.5 y 25 μ g/mL de EOD	Células RAW264.7 de macrófagos murinos estimuladas con lipopolisacárido (LPS) para inducir inflamación	• Inhibición significativa de la producción de NO inducida por LPS. • Reducción en la expresión de IL-6, TNF-α, MCP-1, iNOS y COX-2. • Inhibición de la activación de NF-κB (disminución de p-p65 y p-IκBα). • Inhibición de la vía MAPK (disminución de p-ERK, p-JNK y p-p38).

					Los resultados sugieren que EOD ejerce su efecto antiinflamatorio modulando múltiples rutas inflamatorias y oxidativas sin toxicidad significativa hasta 50 µg/mL.
(123)	Flores	Aceite esencial, no se especifica el método en el fragmento extraído, pero se menciona que es aceite esencial grado farmacopea	No se indica	Modelo <i>in vitro</i> utilizando ensayos de inhibición de las enzimas COX-1, COX-2 y 5-LOX	<i>Matricaria chamomilla</i> mostró actividad inhibitoria preferente sobre COX-2: - IC₅₀ COX-1: 39.05 ± 1.02 µg/mL - IC₅₀ COX-2: 11.83 ± 0.87 µg/mL - Índice de selectividad (SI = COX-2/COX-1): 0.30, indicando selectividad hacia COX-2. - Inhibición de la enzima 5-LOX: 94.6% de inhibición. - El aceite esencial de <i>Matricaria chamomilla</i> mostró una fuerte inhibición de COX-2 y 5-LOX, validando su uso tradicional como antiinflamatorio.
(51)	Flores	Aceite esencial obtenido por hidrodestilación con n-hexano	10 µg/mL para los estudios biológicos	Macrófagos murinos J774A.1 estimulados con LPS/IFN-γ (modelo de inflamación <i>in vitro</i>). Células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs)	- Disminución significativa de la producción de citocinas proinflamatorias TNF-α e IL-6. - Inhibición de la expresión de iNOS y reducción de la

				diferenciadas a macrófagos M1. Células T CD4+ humanas activadas con fitohemaglutinina.	producción de óxido nítrico. • Reducción de la activación de NF-κB (inhibición de translocación nuclear de p65). • Reducción de la activación y producción de IFN-γ y TNF-α por células T CD4+.
--	--	--	--	--	---

Estudios *in vivo*

(78)	Flores	Aceite esencial obtenido por arrastre de vapor. Extracto acuoso, derivado del residuo post-destillación. Agua floral (subproducto del proceso de destilación)	Aceite esencial: 0.4 y 0.8 ml/kg. Extracto acuoso: 0.5 y 2 g/kg.	Edema plantar inducido por carragenina en ratas. Edema auricular inducido por xilol en ratones. Aumento de permeabilidad vascular peritoneal inducida por ácido acético.	• El aceite esencial mostró el efecto más potente en la mayoría de los modelos, incluyendo reducción significativa de PGE₂ y NO. • El extracto acuoso en alta dosis fue particularmente efectivo en el modelo de inflamación por xilol. • El agua floral, a menudo desechada como subproducto, también mostró efecto antiinflamatorio considerable, probablemente por contener trazas del aceite esencial.
(124)	Flores	Aceite esencial obtenido por destilación por arrastre de vapor de las flores. El aceite esencial fue analizado mediante GC-MS, tuvo como componente	Se usaron concentraciones de aceite esencial entre 30 y 60 μg/mL, destacándose 50 μg/mL como	Modelo murino con inflamación cutánea similar a psoriasis inducida por imiquimod (IMQ) en ratones BALB/c.	• El aceite esencial redujo la expresión de citocinas inflamatorias IL-1β, IL-6, TNF-α y TGF-β en el modelo murino. No afectó la expresión de IL-17A. • En ratones, el tratamiento con aceite

		principal al azuleno (88.9%) como el compuesto mayoritario.	concentración óptima para experimentos antiinflamatorios sin toxicidad celular significativa.		esencial mejoró signos clínicos de inflamación como eritema, engrosamiento y descamación, además de disminuir el grosor epidérmico.
(60)	Flores	Extracto etanólico certificado según la Farmacopea Europea	Dosis utilizadas en estudios <i>in vivo</i> : de 100 a 1000 mg/kg (p.o.) del extracto etanólico	Prueba formalina al 1% en ratas para medir actividad antinociceptiva/antiinflamatoria (fase 2 del test). Evaluación de daño gástrico inducido por diclofenaco y el extracto.	• El extracto etanólico produjo un efecto antinociceptivo dependiente de dosis en la fase inflamatoria del test de formalina. • La combinación de extracto con diclofenaco mostró un efecto sinérgico en la reducción del dolor inflamatorio, permitiendo potencialmente reducir la dosis del AINE y sus efectos secundarios. • El extracto por sí solo no produjo daño gástrico, a diferencia de diclofenaco, que sí lo causó; sin embargo, la combinación en dosis altas también generó daño gástrico similar al diclofenaco solo. • La inhibición de COX-2 y la reducción en la expresión de citoquinas proinflamatorias parecen ser mecanismos clave del efecto antiinflamatorio de los terpenoides del extracto.

(125)	Flores	Extracto hidroalcohólico (80% etanol + 20% agua destilada) de flores pulverizadas, utilizando como método la maceración.	55 mg/kg y 110 mg/kg de extracto hidroalcohólico o administrado por vía oral	Modelo <i>in vivo</i> en ratas Wistar macho con dieta hiperlipidémica (2% colesterol) para inducir inflamación y aterosclerosis; grupos tratados con extracto y grupo control con dieta normal o lovastatina	• El grupo tratado con 110 mg/kg de extracto hidroalcohólico mostró prevención significativa del aumento de marcadores inflamatorios séricos: TNF-α, CRP, IL-6 y fibrinógeno, comparado con control con dieta hiperlipidémica. • El extracto mostró efectos antioxidantes que ayudan a reducir el estrés oxidativo asociado con la inflamación. • El extracto corrigió el perfil lipídico y redujo significativamente los marcadores inflamatorios, similar o mejor que la lovastatina en algunos aspectos.
(126)	Flores	Extracto etanólico certificado según Farmacopea Europea	Dosis administradas en el estudio: 560, 1000, 1800 y 3000 mg/kg por vía oral (p.o.)	Inflamación de la pata inducida por carragenina en ratas macho Wistar, medición volumétrica con pletismómetro, evaluación a las 6 horas tras inducción.	• El extracto produjo un efecto antiinflamatorio dosis-dependiente (Dosis efectiva 40% = 2346.7 ± 180.7 mg/kg). • Compuestos principales identificados en el extracto: α-bisabolol, bisabolol óxido A y guaiazuleno, con efectos conocidos antiinflamatorios y potencial inhibidor de COX-2. • El extracto en combinación con

					AINEs (diclofenaco e indometacina) mostró interacción sinérgica, mejorando el efecto antiinflamatorio a dosis menores que las teóricas. Mecanismos sugeridos incluyen inhibición de COX-2 y 5-lipoxigenasa por terpenos del extracto, además de reducción en la expresión de COX-2 inducida por LPS.
--	--	--	--	--	---

Estudios clínicos

(127)	Flores	Extracto fluido de flores, incorporado en una base tópica llamada Orabase	No se especifica la concentración exacta del extracto en la Orabase	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 45 pacientes humanos con estomatitis aftosa menor. Los pacientes se dividieron en tres grupos: placebo, triamcinolona (control positivo) y extracto de <i>Matricaria chamomilla</i> en Orabase.	- El extracto de <i>Matricaria chamomilla</i> redujo significativamente el tamaño de las úlceras y la intensidad del dolor a los 3 y 6 días en comparación con placebo. - En cuanto a la reducción del tamaño de la úlcera, la triamcinolona fue superior al extracto de manzanilla al día 6 (el extracto no logró resolución completa tan rápido como el corticosteroide). - Se sugiere que los flavonoides y otros compuestos antioxidantes y antiinflamatorios del extracto (p. ej., bisabolol, chamazuleno) inhiben
-------	--------	---	---	---	---

					mediadores inflamatorios como NF- κ B y la producción de óxido nítrico inducible (iNOS), promoviendo la cicatrización y el alivio del dolor.
(128)	Flores	Extracto etanólico (70% de etanol) preparado mediante maceración	8 g de extracto fueron obtenidos al final del proceso, pero la concentración final administrada fue tres gotas por fosa nasal, tres veces al día	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con rinosinusitis crónica. Se usó el cuestionario SNOT-22 para evaluar los síntomas clínicos y la calidad de vida	• El grupo tratado con el extracto de manzanilla mostró una reducción significativa en los puntajes SNOT-22 en comparación con el placebo. • Mejora significativa en los hallazgos endoscópicos nasales (menos inflamación y descarga mucopurulenta). • El estudio concluye que la manzanilla tiene efecto antiinflamatorio efectivo, mejorando síntomas de la rinosinusitis crónica y la calidad de vida sin efectos adversos significativos.
(129)	Flores	Aceite de manzanilla preparado por método tradicional de calentamiento directo	600 g de flores secas hervidas en 3.6 L de agua hasta reducir a 1/4 del volumen	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, con pacientes humanos con osteoartritis de rodilla. Se comparó efecto del aceite de manzanilla tópicamente aplicado (3 veces/día durante 3 semanas) vs diclofenaco gel 1%	• El aceite de manzanilla redujo significativamente la necesidad de analgesia con acetaminofén comparado con diclofenaco y placebo. • No hubo diferencias significativas entre grupos en cuestionario WOMAC para dolor, rigidez y función física, aunque mejoró ligeramente.

				y placebo (parafina).	• El efecto antiinflamatorio se atribuye a flavonoides (ej. apigenina 7-O-glucósido) que inhiben prostaglandina E2 y COX-2, similar a AINEs. • El aceite se toleró bien y demostró efectos analgésicos y antiinflamatorios tópicos efectivos en pacientes con osteoartritis.
(130)	Flores	Aceite de manzanilla obtenido por método tradicional de "calor directo"	• 2.05% de camazuleno • 62.35% de óxido de bisabolona • 2.7640 ± 0.1776 mg/L de flavonoides totales. • 11.0043 ± 0.4514 mg/L de polifenoles totales.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Pacientes con síndrome del túnel carpiano severo, usando férula nocturna más aplicación tópica de aceite de manzanilla dos veces al día durante 4 semanas.	• Mejoría significativa en la severidad de los síntomas y en el estado funcional en el grupo tratado con aceite de manzanilla comparado con el placebo. • No se observaron cambios significativos en los parámetros electrofisiológicos.

Fuente: Elaboración propia.

El mecanismo de acción antiinflamatorio de *Matricaria chamomilla* L. puede explicarse a partir de la acción sinérgica de varios metabolitos secundarios presentes en sus flores, entre los que destacan flavonoides como la apigenina y miricetina, fitosteroles como el β -sitosterol y daucosterol, así como terpenoides como la β -amirina, β -eudesmol, bisabolol y su óxido, azuleno, camazuleno y lupeol. Los estudios *in vitro* demuestran que estos compuestos inhiben de manera significativa la actividad de enzimas clave en la respuesta inflamatoria como la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la 5-lipooxigenasa (5-LOX), siendo el β -sitosterol y la miricetina especialmente efectivos en la inhibición de COX-2 a bajas concentraciones, y el aceite esencial mostrando inhibición del 94.6% sobre 5-LOX. Paralelamente, se ha evidenciado que extractos acuosos y aceites esenciales de la planta disminuyen la producción de óxido nítrico (NO) a

través de la inhibición de la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), mediada en parte por la supresión de la activación del factor de transcripción NF- κ B, un regulador de la inflamación. Este efecto antiinflamatorio se potencia mediante la inhibición de la fosforilación de las proteínas p65 y I κ B α , evitando la translocación nuclear de NF- κ B y bloqueando la transcripción de genes proinflamatorios como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , proceso en el cual β -amirina mostró un efecto particularmente destacado. Además, los compuestos activos de *Matricaria chamomilla* regulan negativamente las rutas de señalización MAPK, incluyendo ERK, JNK y p38, disminuyendo la cascada inflamatoria a nivel citoplasmático. De manera complementaria, se ha observado una reducción en la generación de especies reactivas de oxígeno y una protección del potencial de membrana mitocondrial, contribuyendo al control del estrés oxidativo asociado a la inflamación. En modelos animales *in vivo*, estos mecanismos se traducen en una disminución significativa del edema, reducción de la permeabilidad vascular y menor producción de prostaglandinas como PGE₂, confirmando los resultados celulares. Los estudios clínicos, por su parte, reflejan que estos efectos moleculares conducen a una mejoría tangible en síntomas inflamatorios en diversas patologías humanas, como estomatitis aftosa, osteoartritis, rinosinusitis crónica y síndrome del túnel carpiano, sin efectos adversos relevantes. En conjunto, la acción antiinflamatoria de *Matricaria chamomilla* se sustenta en una inhibición coordinada de mediadores inflamatorios clave, bloqueo de vías de señalización intracelular, reducción del estrés oxidativo y modulación de la expresión génica proinflamatoria, mecanismos mediados principalmente por sus flavonoides, terpenoides y fitosteroles, lo que consolida su potencial como agente terapéutico de origen natural (Fig. 6).

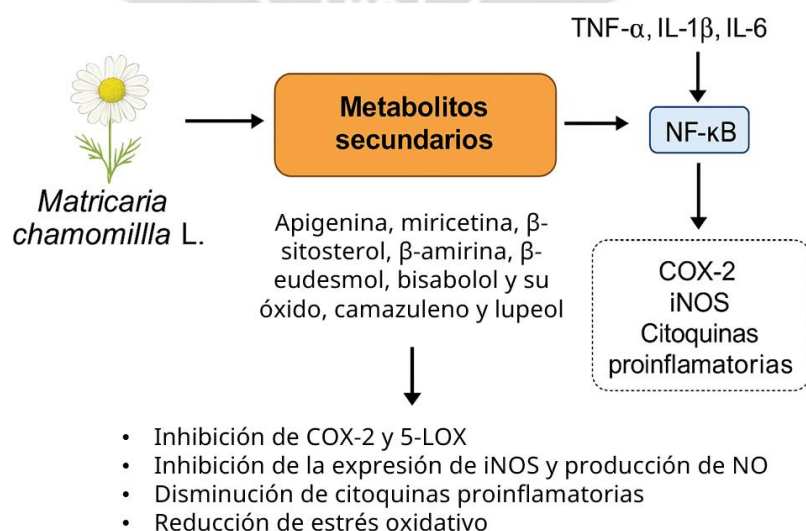


Fig. 6 Mecanismo de acción del efecto antiinflamatorio de *Matricaria chamomilla* L. Fuente:

Elaboración propia.

5. Calidad del estudio

En la Tabla 8 se presenta la evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática, utilizando la escala de Jadad, un instrumento ampliamente validado para valorar el rigor de los estudios clínicos aleatorizados. Los cuatro estudios seleccionados —Andishe et al. (2015), Shoara et al. (2015), Nemati et al. (2021) y Hashempur et al. (2015)— obtuvieron la puntuación máxima de 5 puntos, lo que refleja una alta calidad metodológica. Todos los ensayos describieron de manera clara su proceso de aleatorización, la implementación del enmascaramiento doble ciego y la información relacionada con retiros o abandonos durante el seguimiento. Además, tanto los métodos de aleatorización como los de doble ciego fueron considerados apropiados en su aplicación y descripción, lo que fortalece la validez interna de los resultados presentados.

Tabla 8 Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos incluidos usando la escala de Jadad.

Estudio	Descrito como aleatorizado*	Descrito como doble ciego*	Descripción de retiros o abandonos*	Método de aleatorización descrito y apropiado**	Método de doble ciego descrito y apropiado**	Puntaje
Andishe et al, 2015 (127)	1	1	1	1	1	5
Shoara et al, 2015 (129)	1	1	1	1	1	5
Nemati et al, 2021 (128)	1	1	1	1	1	5
Hashempur et al, 2015 (130)	1	1	1	1	1	5

* Un estudio recibe un puntaje de 1 si la respuesta es “sí” y 0 si es “no”.

** Un estudio recibe un puntaje de 0 si no se proporciona una descripción, 1 si el método está descrito y es apropiado, y -1 si el método está descrito, pero es inapropiado.

Esta rigurosidad metodológica es esencial para interpretar de manera confiable los hallazgos sobre los efectos antiinflamatorios de *Matricaria chamomilla* L., dado que garantiza un adecuado control de los sesgos y una mayor reproducibilidad de las intervenciones evaluadas. La consistencia en la alta calidad de los estudios también refuerza la confianza en la evidencia que respalda el potencial terapéutico de esta planta medicinal en contextos clínicos.

5. DISCUSIÓN

5.1. Síntesis de los hallazgos principales

En esta revisión sistemática sobre la *Matricaria chamomilla* L., los hallazgos confirman su notable potencial antiinflamatorio, atribuible a una diversidad de constituyentes fitoquímicos bioactivos que actúan de manera complementaria y sinérgica en la modulación de procesos inflamatorios. Entre estos, destacan de manera significativa los flavonoides, sesquiterpenos y compuestos fenólicos, los cuales han sido objeto de múltiples investigaciones debido a su amplio espectro de actividades biológicas. Además, los estudios *in vitro* e *in vivo* incluidos confirman efectos antiinflamatorios significativos, comparables en algunos casos a fármacos convencionales como los AINEs, pero con un perfil de toxicidad reducido. Además, los ensayos clínicos sugieren que formulaciones tópicas de extracto de manzanilla son eficaces y bien toleradas en patologías inflamatorias cutáneas y articulares.

Los flavonoides identificados en *Matricaria chamomilla*, particularmente la apigenina, luteolina, quercetina y patuletina, presentan estructuras químicas que favorecen su interacción con mediadores inflamatorios. La apigenina y la luteolina, flavonas con patrones específicos de hidroxilación, demostraron inhibir enzimas proinflamatorias como COX-2 y 5-LOX, además de modular la liberación de citoquinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6. Estos mecanismos refuerzan su rol como agentes antiinflamatorios naturales, ya que suprimen rutas moleculares clave involucradas en la inflamación crónica, tales como la vía de señalización NF- κ B y MAPK. El camazuleno, sesquiterpeno derivado de la degradación térmica de la matricina, exhibe potentes propiedades antiinflamatorias, atribuibles a su capacidad de inhibir mediadores como prostaglandinas y óxido nítrico. Este efecto ha sido demostrado tanto *in vitro* como *in vivo*, destacándose en modelos de inflamación aguda, donde mostró eficacia comparable a antiinflamatorios no esteroideos convencionales, pero con menor perfil de toxicidad. Por su parte, el bisabolol y sus óxidos constituyen compuestos relevantes no solo por su alta abundancia en el aceite esencial de manzanilla, sino también por su capacidad para reducir de manera significativa la producción de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, modulando la activación de NF- κ B e inhibiendo la sobreexpresión de COX-2. Estos hallazgos no solo avalan su eficacia antiinflamatoria, sino también su potencial uso coadyuvante en el manejo de patologías inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los mecanismos de acción propuestos para los constituyentes de *Matricaria chamomilla* incluyen la inhibición de vías enzimáticas proinflamatorias esenciales, como COX-2 y 5-LOX. De manera particular, se observa una inhibición selectiva hacia COX-2, una isoforma responsable de la producción de prostaglandinas en procesos inflamatorios, minimizando efectos secundarios asociados a la inhibición simultánea de COX-1, como la irritación gástrica. Otro mecanismo fundamental es la reducción de citoquinas proinflamatorias, entre las cuales destacan TNF- α , IL-1 β e IL-6. Este efecto es relevante dado que la sobreproducción de estas citoquinas es característica de condiciones inflamatorias crónicas y autoinmunes. Los flavonoides, sesquiterpenos y ácidos fenólicos presentes en *Matricaria chamomilla* actúan inhibiendo la activación del complejo IKK, evitando la degradación de I κ B α y, por ende, bloqueando la translocación nuclear de NF- κ B, factor clave en la regulación de genes proinflamatorios. Adicionalmente, varios compuestos mostraron capacidad para reducir la generación de especies reactivas de oxígeno y restaurar el potencial de membrana mitocondrial en modelos celulares inflamados. Esta acción antioxidante contribuye indirectamente a la modulación de la inflamación, al reducir el estrés oxidativo que perpetúa el daño tisular en enfermedades crónicas.

5.2. Relación con la literatura existente

Los resultados en este trabajo son consistentes con investigaciones previas que han establecido el potencial antiinflamatorio de la manzanilla. Por ejemplo, Srivastava et al. (2010) describieron que el α -bisabolol inhibe la producción de NO y PGE₂ en macrófagos activados (131), mecanismo coincidente con el observado en los estudios reportados en esta revisión. Asimismo, otros trabajos han mostrado que el camazuleno modula la vía NF- κ B, reduciendo la expresión de citocinas proinflamatoria (4), hallazgos que refuerzan los mecanismos antiinflamatorios descritos en este análisis. Respecto a los flavonoides, la apigenina ha sido ampliamente estudiada en modelos animales, evidenciando que puede inhibir la activación de NF- κ B y la expresión de COX-2 en condiciones inflamatorias crónicas, como se reporta en estudios de Wang et al. (2014) (132). Este efecto fue confirmado en esta revisión, donde el extracto acuoso de flores de manzanilla demostró inhibir la producción de NO en macrófagos RAW 264.7

Comparativamente, plantas como *Calendula officinalis* (caléndula) y *Curcuma longa* (cúrcuma) también han mostrado actividades antiinflamatorias mediadas por flavonoides y

terpenoides (133,134). Sin embargo, la composición química de *Matricaria chamomilla*, especialmente por su alto contenido en camazuleno y α -bisabolol, ofrece un perfil diferenciado, combinando efectos antiinflamatorios, antioxidantes y cicatrizantes. Por otro lado, estudios comparativos han revelado que *Matricaria chamomilla* presenta una mayor selectividad inhibidora hacia COX-2 en comparación con otras especies botánicas antiinflamatorias, lo que sugiere un potencial terapéutico superior con menores efectos adversos gastrointestinales (131).

Existe consenso en que el α -bisabolol y el camazuleno son los principales responsables de la actividad antiinflamatoria de la manzanilla, actuando principalmente a través de la inhibición de COX-2 y la modulación de la vía NF- κ B (131). Del mismo modo, flavonoides como la apigenina y la luteolina presentan un efecto sinérgico al inhibir mediadores inflamatorios, fortaleciendo la idea de que el efecto terapéutico de la planta es multifactorial (33). La inhibición de las citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6 observada en estudios clínicos y preclínicos refuerza la relevancia de *Matricaria chamomilla* como coadyuvante en enfermedades inflamatorias crónicas.

Sin embargo, persisten controversias respecto a la variabilidad en la concentración de principios activos dependiendo de factores geográficos, estacionales y métodos de extracción. Estudios de Razavi et al. (2017) reportan que el contenido de bisabolol y camazuleno puede variar hasta un 40% entre diferentes ecotipos de *Matricaria chamomilla* (135), afectando su actividad farmacológica. Otra controversia radica en la reproducibilidad de los resultados clínicos, dado que los ensayos disponibles presentan limitaciones como el tamaño de muestra reducido y la falta de estandarización en las dosis utilizadas. La heterogeneidad metodológica complica la extrapolación de los resultados y subraya la necesidad de estudios clínicos de mayor escala.

5.3. Análisis de inconsistencias y limitaciones

Una revisión crítica de los estudios incluidos revela una notable heterogeneidad metodológica, lo cual limita la posibilidad de establecer conclusiones firmes y generalizables sobre la actividad antiinflamatoria de *Matricaria chamomilla*. Un primer aspecto que destaca es la variabilidad en los modelos experimentales utilizados. Mientras que una proporción considerable de los estudios recurre a modelos *in vitro*, evaluando la inhibición de mediadores inflamatorios en cultivos celulares, otros utilizan modelos animales como la inducción de edema en pata de rata. Esta diversidad metodológica, si bien enriquece la perspectiva sobre los

mecanismos de acción, también introduce diferencias que complican la comparación directa de resultados debido a las variaciones en la fisiología de los sistemas modelos utilizados.

Adicionalmente, existe una falta de estandarización en los extractos de *Matricaria chamomilla* evaluados. Algunos estudios emplean extractos acuosos, otros hidroalcohólicos o etanólicos, y, en varios casos, la concentración y composición de los metabolitos activos no es consistentemente reportada (4). Esta variabilidad en los tipos de extractos afecta la reproducibilidad de los resultados y la atribución precisa de los efectos observados a constituyentes específicos como la apigenina, el bisabolol o el camazuleno. En cuanto a los sesgos, destaca la escasez de ensayos clínicos controlados y de alta calidad en humanos. La mayoría de las evidencias proviene de estudios preclínicos, y los pocos ensayos clínicos disponibles presentan limitaciones como tamaños de muestra reducidos y deficiencias en la metodología de enmascaramiento. Esta falta de evidencia clínica robusta limita la traslación de los hallazgos preclínicos a recomendaciones terapéuticas confiables para su uso en humanos.

Otra importante laguna de conocimiento identificada es la ausencia de estudios farmacocinéticos detallados sobre los principales compuestos bioactivos de *Matricaria chamomilla*. Si bien compuestos como la apigenina han mostrado baja biodisponibilidad oral en estudios aislados (136), aún no se han caracterizado completamente los perfiles de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los demás constituyentes, como la matricina o el camazuleno, en modelos humanos o animales. Este vacío de información farmacocinética plantea incertidumbres respecto a las concentraciones efectivas alcanzables *in vivo* y su relación con la actividad biológica observada *in vitro*.

Asimismo, existe una limitada exploración de las interacciones farmacológicas entre los diferentes compuestos de la planta, tanto a nivel sinérgico como antagónico, que podría afectar la eficacia antiinflamatoria en contextos clínicos. Considerando la naturaleza compleja de los extractos vegetales, sería fundamental entender cómo estos compuestos actúan en conjunto más allá de sus efectos individuales. Por último, es importante señalar que gran parte de la literatura existente no contempla el origen geográfico de las muestras de *Matricaria chamomilla* ni las condiciones de cultivo, factores que pueden influir significativamente en la composición fitoquímica de la planta y, por ende, en su actividad biológica (137).

5.4. Relevancia e implicaciones

Los hallazgos descritos en esta revisión, posicionan a *Matricaria chamomilla* como una alternativa fitoterapéutica de interés para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide o afecciones cutáneas inflamatorias. Su inclusión en formulaciones fitoterapéuticas podría representar una opción complementaria o incluso sustitutiva de antiinflamatorios sintéticos, cuyo uso prolongado suele asociarse con efectos adversos severos (138). No obstante, la variabilidad en la composición de los extractos, influenciada por factores como la geografía, el clima y las técnicas de extracción, plantea un desafío importante para su aplicación clínica uniforme.

La diversidad metodológica observada en los estudios analizados (diferentes tipos de extractos (acuoso, etanólico, metanólico), variaciones en la parte de la planta utilizada y los modelos experimentales) subraya la necesidad de estandarizar los extractos de *Matricaria chamomilla*. Se recomienda enfáticamente el desarrollo de protocolos de estandarización que definan concentraciones mínimas de principios activos, como la apigenina y el bisabolol, con el objetivo de garantizar reproducibilidad y eficacia en formulaciones comerciales. Asimismo, el diseño racional de nuevas formulaciones basadas en nanotecnología, como nanopartículas lipídicas o sistemas de liberación controlada, podría potenciar la biodisponibilidad de estos fitoquímicos, superando las limitaciones farmacocinéticas inherentes a los compuestos naturales (139). En este sentido, se vislumbra un campo fértil para la investigación traslacional que permita llevar los beneficios observados en estudios preclínicos hacia ensayos clínicos controlados y, eventualmente, hacia la práctica médica basada en evidencia.

Respecto a la seguridad, los datos existentes son alentadores. *Matricaria chamomilla* ha sido tradicionalmente consumida en forma de infusiones y aplicaciones tópicas con un perfil de seguridad favorable. Estudios toxicológicos han reportado una baja incidencia de reacciones adversas, limitándose estas principalmente a casos aislados de hipersensibilidad, especialmente en individuos alérgicos a otras especies de la familia *Asteraceae* (4). Ensayos preclínicos de toxicidad aguda y subcrónica en modelos animales no mostraron signos de toxicidad significativa incluso a dosis elevadas de extractos estandarizados (140). No obstante, la carencia de ensayos clínicos de largo plazo en poblaciones humanas limita la extrapolación definitiva de estos resultados.

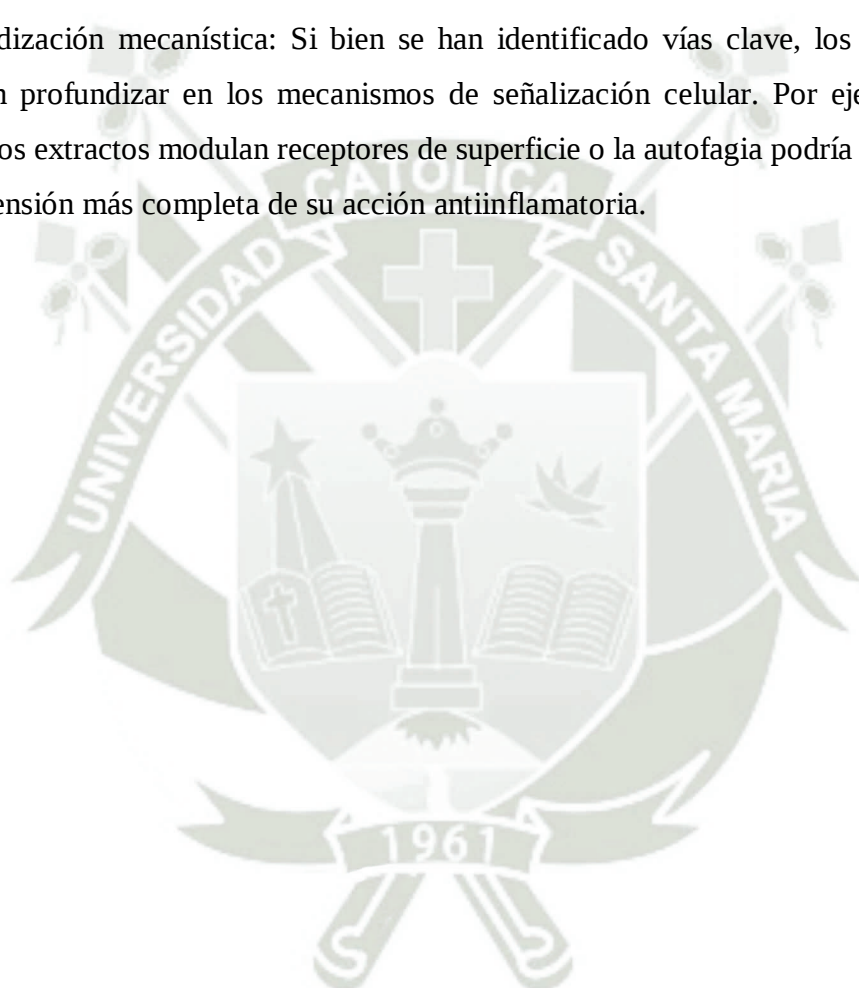
5.4. Relevancia e implicaciones

Una fortaleza notable de este cuerpo de investigación es la coherencia en los mecanismos de acción reportados. Múltiples estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, convergen en identificar la inhibición de las vías del NF- κ B y MAPK, así como de las enzimas COX-2 y 5-LOX, como los principales mecanismos antiinflamatorios. Esta consistencia trasciende el tipo de extracto (acuoso, etanólico, aceite esencial) y fortalece la hipótesis de que los compuestos bioactivos de la manzanilla (como el α -bisabolol, camazuleno, apigenina y β -sitosterol) actúan de forma sinérgica sobre dianas inflamatorias clave. Los estudios clínicos trasladan estos hallazgos preclínicos a contextos humanos con resultados alentadores. La eficacia demostrada en afecciones como la estomatitis aftosa, la rinosinusitis crónica, la osteoartritis y el síndrome del túnel carpiano sugiere un potencial terapéutico tangible, particularmente para el manejo tópico de condiciones inflamatorias dolorosas.

A pesar del prometedor panorama, se identifican varias limitaciones que deben ser abordadas en futuras investigaciones:

- Falta de estandarización y caracterización química detallada: Una limitación significativa que impide la comparación directa entre estudios es la heterogeneidad en la preparación y caracterización de los extractos. Muchos estudios no reportan el perfil fitoquímico cuantitativo completo (concentraciones exactas de principios activos) o los protocolos de extracción detallados. Para que estos hallazgos sean reproducibles y trasladables a aplicaciones clínicas o al desarrollo de fitofármacos, es imperativo estandarizar los extractos y cuantificar sus marcadores activos principales (e.g., contenido de apigenina, α -bisabolol, camazuleno).
- Brechas en los estudios de toxicología y farmacocinética: Los estudios preclínicos *in vivo* evalúan eficacia, pero la mayoría carece de una evaluación exhaustiva de toxicidad a largo plazo y estudios farmacocinéticos (ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción). Comprender la biodisponibilidad oral de los compuestos activos, su vida media y su perfil de seguridad crónico es crucial antes de recomendar su uso sistémico a largo plazo.

- **Diseño de Estudios Clínicos:** Si bien los ensayos clínicos existentes son valiosos, suelen adolecer de tamaños muestrales pequeños. Estudios más amplios, multicéntricos y con poder estadístico suficiente son necesarios para confirmar la eficacia y generalizar los resultados. Además, en el estudio sobre osteoartritis, la falta de diferencias significativas en el cuestionario WOMAC frente al placebo, a pesar de reducir el consumo de analgésicos, indica la necesidad de utilizar instrumentos de medición de resultados más sensibles y específicos.
- **Profundización mecanística:** Si bien se han identificado vías clave, los estudios *in vitro* podrían profundizar en los mecanismos de señalización celular. Por ejemplo, investigar cómo los extractos modulan receptores de superficie o la autofagia podría proporcionar una comprensión más completa de su acción antiinflamatoria.



6. PERSPECTIVAS FUTURAS

La vasta evidencia reunida sobre los constituyentes fitoquímicos de *Matricaria chamomilla* L. y su potente actividad antiinflamatoria abre un horizonte prometedor en la investigación biomédica y farmacológica. A pesar de los avances logrados hasta ahora, quedan numerosas oportunidades para profundizar en el entendimiento de sus mecanismos de acción y en el desarrollo de nuevas aplicaciones terapéuticas basadas en esta especie milenaria.

En primer lugar, se plantea como prioridad la identificación y caracterización exhaustiva de los metabolitos secundarios presentes en *Matricaria chamomilla*. Aunque flavonoides como la apigenina, luteolina y quercetina, junto con sesquiterpenos como el camazuleno y el α -bisabolol, han sido ampliamente descritos, muchos otros compuestos minoritarios podrían estar contribuyendo de manera sinérgica a la actividad antiinflamatoria observada. Aplicaciones de tecnologías de punta como la metabolómica, la espectrometría de masas de alta resolución y la resonancia magnética nuclear permitirían ampliar el perfil químico de esta planta y descubrir nuevos principios bioactivos.

Paralelamente, la necesidad de realizar estudios mecanísticos más detallados es urgente. Los datos actuales sugieren la modulación de vías clave como NF- κ B y MAPK, pero los mecanismos exactos por los cuales los diferentes compuestos interactúan con receptores celulares, enzimas y factores de transcripción permanecen poco claros. Estudios empleando técnicas de biología molecular avanzada, como el análisis de transcriptómica y proteómica, permitirán entender con mayor profundidad las rutas inflamatorias moduladas por *Matricaria chamomilla* a nivel celular y sistémico.

Un campo que se vislumbra especialmente fértil es la investigación en nanotecnología aplicada a la liberación controlada de los compuestos bioactivos de *Matricaria chamomilla*. La incorporación de extractos estandarizados o metabolitos puros en nanopartículas podría optimizar su biodisponibilidad, mejorar su estabilidad y potenciar su actividad terapéutica, superando las limitaciones farmacocinéticas tradicionales. En este sentido, el diseño de sistemas de liberación inteligente dirigidos a tejidos inflamados podría revolucionar su aplicación clínica, disminuyendo dosis necesarias y minimizando efectos adversos.

Además, urge realizar ensayos clínicos más amplios, multicéntricos y controlados que validen los efectos antiinflamatorios de *Matricaria chamomilla* en humanos, extendiendo el conocimiento más allá de los estudios preliminares actuales. Se requiere establecer protocolos estandarizados de administración, evaluar la seguridad a largo plazo y determinar posibles interacciones con fármacos convencionales, especialmente en poblaciones vulnerables como niños, ancianos y personas con enfermedades crónicas.

En paralelo, sería conveniente explorar nuevas aplicaciones terapéuticas de *Matricaria chamomilla* en patologías inflamatorias emergentes, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la esclerosis múltiple o la inflamación crónica de bajo grado asociada al síndrome metabólico. Estas investigaciones podrían abrir alternativas naturales complementarias o incluso sustitutas a los tratamientos antiinflamatorios actuales, cuya eficacia está a menudo limitada por sus efectos secundarios.

Otra perspectiva relevante es la evaluación de los efectos sinérgicos de los constituyentes fitoquímicos de *Matricaria chamomilla* en combinación con otros agentes naturales o sintéticos. Entender cómo sus metabolitos interactúan con moléculas de diferente origen podría permitir el diseño de terapias combinadas más eficaces, capaces de actuar en múltiples frentes de la cascada inflamatoria.

Finalmente, no debe subestimarse la importancia de abordar el estudio de *Matricaria chamomilla* bajo un enfoque de sostenibilidad y conservación, fomentando el cultivo responsable y el aprovechamiento racional de sus recursos naturales. La creciente demanda de productos fitoterapéuticos resalta la necesidad de métodos agrícolas sostenibles que aseguren la disponibilidad continua de esta planta, sin comprometer la biodiversidad ni los ecosistemas de donde es originaria.

7. CONCLUSIONES

1. La identificación y caracterización de los compuestos bioactivos de *Matricaria chamomilla* L. reveló una diversidad fitoquímica significativa, encabezada por flavonoides como apigenina, luteolina, quercetina y patuletina, así como por cumarinas y sesquiterpenos, entre los que destacan el camazuleno y el α -bisabolol. Estos constituyentes, localizados principalmente en las flores y hojas.
2. La evaluación crítica de la evidencia disponible respalda de manera sólida el potencial antiinflamatorio de *Matricaria chamomilla* L. Estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* han demostrado su capacidad para inhibir enzimas como la COX-2, reducir la producción de óxido nítrico y suprimir citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6. Ensayos clínicos han trasladado estos hallazgos a contextos humanos, evidenciando mejoras en patologías inflamatorias como la estomatitis aftosa y la osteoartritis de rodilla.
3. El efecto antiinflamatorio de *Matricaria chamomilla* L. se explica por mecanismos moleculares que implican la inhibición de rutas clave como NF- κ B y MAPK, así como la modulación de enzimas proinflamatorias y la reducción de mediadores inflamatorios. Los constituyentes fitoquímicos actúan de forma sinérgica, bloqueando la expresión de citoquinas y disminuyendo el estrés oxidativo.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig E-M, Linder T, Wawrosch C, Uhrin P, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnol Adv* [Internet]. 2015 Dec;33(8):1582–614. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2024.108674>
2. Guimarães R, Barros L, Dueñas M, Calhella RC, Carvalho AM, Santos-Buelga C, et al. Nutrients, phytochemicals and bioactivity of wild Roman chamomile: A comparison between the herb and its preparations. *Food Chem* [Internet]. 2013 Jan;136(2):718–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.08.025>
3. Hilal B, Khan MM, Fariduddin Q. Recent advancements in deciphering the therapeutic properties of plant secondary metabolites: phenolics, terpenes, and alkaloids. *Plant Physiol Biochem*. 2024 Jun;211:108674.
4. McKay DL, Blumberg JB. A Review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phyther Res* [Internet]. 2006 Jul 20;20(7):519–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.1900>
5. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: An overview. *J Nutr Sci* [Internet]. 2016;5(47):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
6. Pandey KB, Rizvi SI. Plant Polyphenols as Dietary Antioxidants in Human Health and Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009 Jan;2(5):270–8.
7. Feuerstein TJ, Kammerer M, Lücking CH, Moser A. Selective GABA release as a mechanistic basis of high-frequency stimulation used for the treatment of neuropsychiatric diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 2011 Jul;384(1):1–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00210-011-0644-8>
8. Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, Kręgiel D, Sharifi-Rad J, Durazzo A, et al. The Therapeutic Potential of Apigenin. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Mar;20(6):1305. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20061305>
9. Gupta. Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future (Review). *Mol Med Rep* [Internet]. 2010 Sep 28;3(6). Available from: <http://www.spandidos-publications.com/mmr/3/6/895>
10. Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products. *Molecules* [Internet]. 2016 Apr;21(5):559. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules21050559>
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar;n71. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71.short>
12. Prancutė R. Web of Science (WoS) and Scopus: The Titans of Bibliographic Information in

- Today's Academic World. Publications [Internet]. 2021 Mar 12;9(1):12. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-6775/9/1/12>
13. Tober M. PubMed, ScienceDirect, Scopus or Google Scholar – Which is the best search engine for an effective literature research in laser medicine? Med Laser Appl [Internet]. 2011 Aug;26(3):139–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1615161511000329>
14. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Control Clin Trials [Internet]. 1996 Feb;17(1):1–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0197245695001344>
15. Integrated Taxonomic Information System. *Matricaria chamomilla* L. [Internet]. [cited 2025 Jan 30]. Available from: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=780435#null
16. Akbar S. *Matricaria chamomilla* L. In: Handbook of 200 Medicinal Plants. Springer; 2020. p. 1147–60.
17. Plantnet. *Matricaria chamomilla* L. [Internet]. [cited 2025 Feb 2]. Available from: [https://identify.plantnet.org/es/k-world-flora/species/Matricaria chamomilla L./data](https://identify.plantnet.org/es/k-world-flora/species/Matricaria%20chamomilla%20L./data)
18. Oaksummitnursery. Manzanilla alemana (*Matricaria chamomilla*, manzanilla silvestre) [Internet]. [cited 2025 Feb 2]. Available from: <https://oaksummitnursery.ca/es/products/german-chamomile-matricaria-chamomilla-wild-chamomile-annual-1000-seeds>
19. Lim TK. *Matricaria chamomilla*. In: Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p. 397–431. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7395-0_25
20. Singh O, Khanam Z, Misra N, Srivastava M. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. Pharmacogn Rev [Internet]. 2011;5(9):82. Available from: <http://www.phcogrev.com/article/2011/5/9/1041030973-784779103>
21. Aliaga-Paredes EL, Acevedo-Jara JA. Factores para el procesamiento de la manzanilla común en la industria peruana de infusiones. Ing Ind [Internet]. 2018;(36):213–39. Available from: https://revistas.ulima.edu.pe/index.php/Ingenieria_industrial/article/view/2455
22. Royal Botanic Gardens. *Matricaria chamomilla* L. [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:154715-2>
23. Khan MS, Khan S, Khan N, Khan AS. Dietary Sources, Classification, Biosynthesis, and Mechanism of Action of Flavonoids in Combating Oxidative Stress. In: Role of Flavonoids in Chronic Metabolic Diseases [Internet]. Wiley; 2024. p. 67–114. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781394238071.ch3>
24. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. Lu KP,

- Sastre J, editors. Sci World J [Internet]. 2013 Jan 29;2013(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2013/162750>
25. Shen N, Wang T, Gan Q, Liu S, Wang L, Jin B. Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. Food Chem [Internet]. 2022 Jul;383:132531. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814622004939>
26. Bano A, Qadri TA, Mahnoor, Khan N. Bioactive metabolites of plants and microbes and their role in agricultural sustainability and mitigation of plant stress. South African J Bot [Internet]. 2023 Aug;159:98–109. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0254629923003071>
27. Hojati M, Modarres-Sanavy SAM, Ghanati F, Panahi M. Hexaconazole induces antioxidant protection and apigenin-7-glucoside accumulation in Matricaria chamomilla plants subjected to drought stress. J Plant Physiol [Internet]. 2011 May;168(8):782–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0176161710005560>
28. Catani MV, Rinaldi F, Tullio V, Gasperi V, Savini I. Comparative Analysis of Phenolic Composition of Six Commercially Available Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) Extracts: Potential Biological Implications. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 Sep 30;22(19):10601. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/19/10601>
29. Dong X, Lan W, Yin X, Yang C, Wang W, Ni J. Simultaneous Determination and Pharmacokinetic Study of Quercetin, Luteolin, and Apigenin in Rat Plasma after Oral Administration of Matricaria chamomilla L. Extract by HPLC-UV. Prieto JM, editor. Evidence-Based Complement Altern Med [Internet]. 2017 Jan 8;2017(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2017/8370584>
30. Koshovyi O, Sepp J, Jakštas V, Žvikas V, Kireyev I, Karpun Y, et al. German Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) Flower Extract, Its Amino Acid Preparations and 3D-Printed Dosage Forms: Phytochemical, Pharmacological, Technological, and Molecular Docking Study. Int J Mol Sci [Internet]. 2024 Jul 29;25(15):8292. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/15/8292>
31. Patel D, Shukla S, Gupta S. Apigenin and cancer chemoprevention: Progress, potential and promise (Review). Int J Oncol [Internet]. 2007 Jan 1; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.30.1.233>
32. Nicholas C, Batra S, Vargo MA, Voss OH, Gavrilin MA, Wewers MD, et al. Apigenin Blocks Lipopolysaccharide-Induced Lethality In Vivo and Proinflammatory Cytokines Expression by Inactivating NF- κ B through the Suppression of p65 Phosphorylation. J Immunol [Internet]. 2007 Nov 15;179(10):7121–7. Available from: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/179/10/7121/75639/Apigenin-Blocks-Lipopolysaccharide-Induced>
33. Ginwala R, Bhavsar R, Chigbu DGI, Jain P, Khan ZK. Potential Role of Flavonoids in Treating

- Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin. *Antioxidants* [Internet]. 2019 Feb 5;8(2):35. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/8/2/35>
34. Lopez-Lazaro M. Distribution and Biological Activities of the Flavonoid Luteolin. *Mini-Reviews Med Chem* [Internet]. 2009 Jan 1;9(1):31–59. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-5575&volume=9&issue=1&spage=31>
 35. Seelinger G, Merfort I, Schempp C. Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Allergic Activities of Luteolin. *Planta Med* [Internet]. 2008 Nov 20;74(14):1667–77. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1088314>
 36. Wang S, Cao M, Xu S, Shi J, Mao X, Yao X, et al. Luteolin Alters Macrophage Polarization to Inhibit Inflammation. *Inflammation* [Internet]. 2020 Feb;43(1):95–108. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10753-019-01099-7>
 37. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry M, Wang S, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients* [Internet]. 2016 Mar 15;8(3):167. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/3/167>
 38. Anand David A, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacogn Rev* [Internet]. 2016;10(20):84. Available from: <http://www.phcogrev.com/article/2016/10/20/1041030973-7847194044>
 39. El Joumaa MM, Borjac JM. *Matricaria chamomilla*: A valuable insight into recent advances in medicinal uses and pharmacological activities. *Phytochem Rev* [Internet]. 2022 Dec 1;21(6):1913–40. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11101-022-09817-0>
 40. Chen X, Yin OQP, Zuo Z, Chow MSS. Pharmacokinetics and Modeling of Quercetin and Metabolites. *Pharm Res* [Internet]. 2005 Jun 8;22(6):892–901. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11095-005-4584-1>
 41. Kashchenko NI, Olennikov DN. Quantitative Analysis of Flavonoids in Chamomile Flowers (*Matricaria chamomilla* L.) by Microcolumn HPLC-UV. *Russ J Bioorganic Chem* [Internet]. 2017 Dec 2;43(7):783–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1134/S106816201707007X>
 42. Ciumărnean L, Milaciu MV, Runcan O, Vesa Ștefan C, Răchișan AL, Negrean V, et al. The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases. *Molecules* [Internet]. 2020 Sep 21;25(18):4320. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/18/4320>
 43. Jabeen A, Mesaik MA, Simjee SU, Lubna, Bano S, Faizi S. Anti-TNF- α and anti-arthritic effect of patuletin: A rare flavonoid from *Tagetes patula*. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2016 Jul;36:232–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567576916301771>
 44. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future (Review). *Mol Med Rep* [Internet]. 2010 Sep 28;3(6):895–901. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/mmr/3/6/895>

45. Pereira TM, Franco DP, Vitorio F, Kummerle AE. Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry: Some Important Examples from the Last Years. *Curr Top Med Chem* [Internet]. 2018 Apr 24;18(2):124–48. Available from: <https://www.eurekaselect.com/160838/article>
46. Peng X-M, L.V. Damu G, He Zhou C-. Current Developments of Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2013 Apr 1;19(21):3884–930. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=19&issue=21&spage=3884>
47. Sun X, Liu T, Sun J, Wang X. Synthesis and application of coumarin fluorescence probes. *RSC Adv* [Internet]. 2020;10(18):10826–47. Available from: <https://xlink.rsc.org/?DOI=C9RA10290F>
48. Petruřová-Poracká V, Repčák M, Vilková M, Imrich J. Coumarins of *Matricaria chamomilla* L.: Aglycones and glycosides. *Food Chem* [Internet]. 2013 Nov;141(1):54–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814613003051>
49. Petrulova V, Vilkova M, Kovalikova Z, Sajko M, Repcak M. Ethylene Induction of Non-Enzymatic Metabolic Antioxidants in *Matricaria chamomilla*. *Molecules* [Internet]. 2020 Dec 3;25(23):5720. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/23/5720>
50. Bansal Y, Sethi P, Bansal G. Coumarin: a potential nucleus for anti-inflammatory molecules. *Med Chem Res* [Internet]. 2013 Jul 10;22(7):3049–60. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00044-012-0321-6>
51. De Cicco P, Ercolano G, Sirignano C, Rubino V, Rigano D, Ianaro A, et al. Chamomile essential oils exert anti-inflammatory effects involving human and murine macrophages: Evidence to support a therapeutic action. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2023 Jul;311:116391. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874123002593>
52. Hoult JRS, Payá M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: Natural products with therapeutic potential. *Gen Pharmacol Vasc Syst* [Internet]. 1996 Jun;27(4):713–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0306362395021124>
53. Venugopala KN, Rashmi V, Odhav B. Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013;2013:1–14. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/963248/>
54. Shamsudin NF, Ahmed QU, Mahmood S, Shah SAA, Sarian MN, Khattak MMAK, et al. Flavonoids as Antidiabetic and Anti-Inflammatory Agents: A Review on Structural Activity Relationship-Based Studies and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Oct 20;23(20):12605. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/20/12605>
55. El Mihyaoui A, Esteves da Silva JCG, Charfi S, Candela Castillo ME, Lamarti A, Arnao MB. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses. *Life* [Internet]. 2022 Mar 25;12(4):479. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/4/479>

56. Ashour M, Wink M, Gershenzon J. Biochemistry of Terpenoids: Monoterpenes, Sesquiterpenes and Diterpenes. In: Biochemistry of Plant Secondary Metabolism [Internet]. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; p. 258–303. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444320503.ch5>
57. Abu-Izneid T, Rauf A, Shariati MA, Khalil AA, Imran M, Rebezov M, et al. Sesquiterpenes and their derivatives-natural anticancer compounds: An update. Pharmacol Res [Internet]. 2020 Nov;161:105165. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661820314730>
58. Matejić J, Šarac Z, Randelović V. Pharmacological Activity of Sesquiterpene Lactones. Biotechnol Biotechnol Equip [Internet]. 2010 Jan 15;24(sup1):95–100. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13102818.2010.10817819>
59. Ghasemi M, Babaeian Jelodar N, Modarresi M, Bagheri N, Jamali A. Increase of Chamazulene and α -Bisabolol Contents of the Essential Oil of German Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) Using Salicylic Acid Treatments under Normal and Heat Stress Conditions. Foods [Internet]. 2016 Aug 27;5(3):56. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-8158/5/3/56>
60. Ortiz MI, Fernández-Martínez E, Soria-Jasso LE, Lucas-Gómez I, Villagómez-Ibarra R, González-García MP, et al. Isolation, identification and molecular docking as cyclooxygenase (COX) inhibitors of the main constituents of *Matricaria chamomilla* L. extract and its synergistic interaction with diclofenac on nociception and gastric damage in rats. Biomed Pharmacother [Internet]. 2016 Mar;78:248–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332215301517>
61. Zheng J, Wang N, Zhang W, Liao Y, Tao T, Chang J, et al. Characterization and functional analysis of novel α -bisabolol synthase (MrBAS) promoter from *Matricaria recutita*. Int J Biol Macromol [Internet]. 2024 Nov;281:136445. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141813024072544>
62. Avonto C, Wang M, Chittiboyina AG, Avula B, Zhao J, Khan IA. Hydroxylated Bisabolol Oxides: Evidence for Secondary Oxidative Metabolism in *Matricaria chamomilla*. J Nat Prod [Internet]. 2013 Oct 25;76(10):1848–53. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np4003349>
63. Tomić M, Popović V, Petrović S, Stepanović-Petrović R, Micov A, Pavlović-Drobac M, et al. Antihyperalgesic and Antiedematous Activities of Bisabolol-Oxides-Rich *Matricaria* Oil in a Rat Model of Inflammation. Phyther Res [Internet]. 2014 May;28(5):759–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.5057>
64. Piri E, Mahmoodi Sourestani M, Khaleghi E, Mottaghipisheh J, Zomborszki ZP, Hohmann J, et al. Chemo-Diversity and Antiradical Potential of Twelve *Matricaria chamomilla* L. Populations from Iran: Proof of Ecological Effects. Molecules [Internet]. 2019 Apr 3;24(7):1315. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/7/1315>

65. Tai Y, Wu H, Yang L, Yuan Y, Chen Y, Wang H, et al. Functional analysis of (E)- β -farnesene synthases involved in accumulation of (E)- β -farnesene in German chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). *Plant Sci* [Internet]. 2025 Jan;350:112314. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168945224003418>
66. Stanojevic LP, Marjanovic-Balaban ZR, Kalaba VD, Stanojevic JS, Cvetkovic DJ. Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Chamomile Flowers Essential Oil (*Matricaria chamomilla* L.). *J Essent Oil Bear Plants* [Internet]. 2016 Nov 16;19(8):2017–28. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0972060X.2016.1224689>
67. Ma D, He J, He D. Chamazulene reverses osteoarthritic inflammation through regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and NF- κ B pathway in in-vitro and in-vivo models. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2020 Feb 1;84(2):402–10. Available from: <https://academic.oup.com/bbb/article/84/2/402/5955611>
68. Phutim-Mangkhalthong A, Teerakapong A, Tippayawat P, Morales NP, Morkmued S, Puasiri S, et al. Anti-inflammatory effect of photodynamic therapy using guaiazulene and red lasers on peripheral blood mononuclear cells. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2020 Sep;31:101747. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100020301009>
69. Damrongrungruang T, Phiphitaporn S, Salacheep N, Sriragool C, Teerakapong A, Meesawat K, et al. Effect of intermittency factor on singlet oxygen and PGE2 formation in azulene-mediated photodynamic therapy: A preliminary study. *Biochem Biophys Reports* [Internet]. 2022 Sep;31:101290. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405580822000905>
70. Kamatou GPP, Viljoen AM. A Review of the Application and Pharmacological Properties of α -Bisabolol and α -Bisabolol-Rich Oils. *J Am Oil Chem Soc* [Internet]. 2010 Jan 29;87(1):1–7. Available from: <https://aocs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s11746-009-1483-3>
71. Rocha NFM, Rios ERV, Carvalho AMR, Cerqueira GS, Lopes A de A, Leal LKAM, et al. Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of (-)- α -bisabolol in rodents. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* [Internet]. 2011 Dec 26;384(6):525–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00210-011-0679-x>
72. Moura Rocha NF, Venâncio ET, Moura BA, Gomes Silva MI, Aquino Neto MR, Vasconcelos Rios ER, et al. Gastroprotection of (-)- α -bisabolol on acute gastric mucosal lesions in mice: the possible involved pharmacological mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol* [Internet]. 2010 Feb 4;24(1):63–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1472-8206.2009.00726.x>
73. Ramazani E, Akaberi M, Emami SA, Tayarani-Najarian Z. Pharmacological and biological effects of alpha-bisabolol: An updated review of the molecular mechanisms. *Life Sci* [Internet]. 2022 Sep;304:120728. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320522004283>
74. Egbuta MA, McIntosh S, Waters DLE, Vancov T, Liu L. In Vitro Anti-Inflammatory Activity of Essential Oil and β -Bisabolol Derived from Cotton Gin Trash. *Molecules* [Internet]. 2022 Jan 14;27(2):526. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/2/526>
 75. Choi Y-W, Kim HJ, Park S-S, Chung J-H, Lee H-W, Oh S-O, et al. Inhibition of endothelial cell adhesion by the new anti-inflammatory agent α -iso-cubebene. *Vascul Pharmacol* [Internet]. 2009 Oct;51(4):215–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1537189109000718>
 76. Dudareva N, Klempien A, Muhlemann JK, Kaplan I. Biosynthesis, function and metabolic engineering of plant volatile organic compounds. *New Phytol* [Internet]. 2013 Apr 6;198(1):16–32. Available from: <https://nph.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nph.12145>
 77. Bülow N, König WA. The role of germacrene D as a precursor in sesquiterpene biosynthesis: investigations of acid catalyzed, photochemically and thermally induced rearrangements. *Phytochemistry* [Internet]. 2000 Sep;55(2):141–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942200002661>
 78. Wu Y, Xu Y, Yao L. Anti-inflammatory and Anti-allergic Effects of German Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). *J Essent Oil Bear Plants* [Internet]. 2012 Jan;15(1):75–83. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0972060X.2012.10644022>
 79. Wojtunik-Kulesza KA, Kasprzak K, Oniszczyk T, Oniszczyk A. Natural Monoterpenes: Much More than Only a Scent. *Chem Biodivers* [Internet]. 2019 Dec 8;16(12). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.201900434>
 80. de Alvarenga JFR, Genaro B, Costa BL, Purgatto E, Manach C, Fiamoncini J. Monoterpenes: current knowledge on food source, metabolism, and health effects. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2023 Apr 15;63(10):1352–89. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2021.1963945>
 81. EL-Hefny M, Abo Elgat W, Al-Huqail A, Ali H. Essential and Recovery Oils from *Matricaria chamomilla* Flowers as Environmentally Friendly Fungicides Against Four Fungi Isolated from Cultural Heritage Objects. *Processes* [Internet]. 2019 Nov 4;7(11):809. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9717/7/11/809>
 82. Qasem A, Assaggaf H, Montesano D, Khalil Z, Al-Mijalli SH, Baaboua A EL, et al. Determination of Chemical Compounds and Investigation of Biological Properties of *Matricaria chamomilla* Essential Oils, Honey, and Their Mixture. *Molecules* [Internet]. 2022 Sep 9;27(18):5850. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/18/5850>
 83. Abbas AM, Seddik MA, Gahory A-A, Salaheldin S, Soliman WS. Differences in the Aroma Profile of Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) after Different Drying Conditions. *Sustainability* [Internet]. 2021 May 1;13(9):5083. Available from: <https://www.mdpi.com/2071-1050/13/9/5083>

84. Farhoudi R. Chemical Constituents and Antioxidant Properties of *Matricaria recutita* and *Chamaemelum nobile* Essential Oil Growing Wild in the South West of Iran. *J Essent Oil Bear Plants* [Internet]. 2013 Jul 4;16(4):531–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0972060X.2013.813219>
85. Benali T, Laghmari M, Touhtouh J, Aanniz T, Lemhadri A, Daoudi MD, et al. Chemical composition and bioactivity of essential oils from *Cistus ladanifer* L., *Pistacia lentiscus* L., and *Matricaria chamomilla* L. *Biochem Syst Ecol* [Internet]. 2024 Oct;116:104880. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030519782400098X>
86. Höferl M, Wanner J, Tabanca N, Ali A, Gochev V, Schmidt E, et al. Biological Activity of *Matricaria chamomilla* Essential Oils of Various Chemotypes. *Planta Medica Int Open* [Internet]. 2020 Aug 15;07(03):e114–21. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1186-2400>
87. Pérez G S, Zavala S. M, Arias G. L, Ramos L. M. Anti-inflammatory Activity of Some Essential Oils. *J Essent Oil Res* [Internet]. 2011 Sep;23(5):38–44. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10412905.2011.9700480>
88. dos Santos E, Leitão MM, Agüero Ito CN, Silva-Filho SE, Arena AC, Silva-Comar FM de S, et al. Analgesic and anti-inflammatory articular effects of essential oil and camphor isolated from *Ocimum kilimandscharicum* Gürke leaves. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2021 Apr;269:113697. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874120335856>
89. Silva-Filho S, De Souza Silva-Comar F, Wiürzler L, Do Pinho R, Grespan R, Bersani-Amado C, et al. Effect of Camphor on the Behavior of Leukocytes In vitro and In vivo in Acute Inflammatory Response. *Trop J Pharm Res* [Internet]. 2015 Jan 12;13(12):2031. Available from: <http://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/111182>
90. Allenspach M, Steuer C. α -Pinene: A never-ending story. *Phytochemistry* [Internet]. 2021 Oct;190:112857. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942221002065>
91. Salehi B, Upadhyay S, Erdogan Orhan I, Kumar Jugran A, L.D. Jayaweera S, A. Dias D, et al. Therapeutic Potential of α - and β -Pinene: A Miracle Gift of Nature. *Biomolecules* [Internet]. 2019 Nov 14;9(11):738. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/9/11/738>
92. Santos ES, Abrantes Coelho GL, Saraiva Fontes Loula YK, Saraiva Landim BL, Fernandes Lima CN, Tavares de Sousa Machado S, et al. Hypoglycemic, Hypolipidemic, and Anti-Inflammatory Effects of Beta-Pinene in Diabetic Rats. Tonelli F, editor. *Evidence-Based Complement Altern Med* [Internet]. 2022 May 17;2022:1–8. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2022/8173307/>
93. Yamada AN, Grespan R, Yamada ÁT, Silva EL, Silva-Filho SE, Damião MJ, et al. Anti-inflammatory Activity of *Ocimum americanum* L. Essential Oil in Experimental Model of Zymosan-Induced Arthritis. *Am J Chin Med* [Internet]. 2013 Jan 30;41(04):913–26. Available

- from: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X13500614>
94. Silva GHO, Amaral CF, da Rocha EMT, Cuman RKN, de Souza Silva Comar FM. Effect of gamma-terpinene on the articular inflammatory response. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 2025 Apr 15; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00210-025-04153-4>
 95. Campos JF, Berteina-Raboin S. Eucalyptol, an All-Purpose Product. *Catalysts* [Internet]. 2022 Jan 2;12(1):48. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4344/12/1/48>
 96. Arooj B, Asghar S, Saleem M, Khalid SH, Asif M, Chohan T, et al. Anti-inflammatory mechanisms of eucalyptol rich *Eucalyptus globulus* essential oil alone and in combination with flurbiprofen. *Inflammopharmacology* [Internet]. 2023 Aug 14;31(4):1849–62. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10787-023-01237-6>
 97. Vieira AJ, Beserra FP, Souza MC, Totti BM, Rozza AL. Limonene: Aroma of innovation in health and disease. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2018 Mar;283:97–106. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009279717310487>
 98. Santana HSR, de Carvalho FO, Silva ER, Santos NGL, Shanmugam S, Santos DN, et al. Anti-Inflammatory Activity of Limonene in the Prevention and Control of Injuries in the Respiratory System: A Systematic Review. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2020 Jun 10;26(18):2182–91. Available from: <https://www.eurekaselect.com/180438/article>
 99. Heleno SA, Martins A, Queiroz MJRP, Ferreira ICFR. Bioactivity of phenolic acids: Metabolites versus parent compounds: A review. *Food Chem* [Internet]. 2015 Apr;173:501–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814614016197>
 100. Kumar N, Goel N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnol Reports* [Internet]. 2019 Dec;24:e00370. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215017X19302383>
 101. Kováčik J, Grúz J, Bačkor M, Tomko J, Strnad M, Repčák M. Phenolic compounds composition and physiological attributes of *Matricaria chamomilla* grown in copper excess. *Environ Exp Bot* [Internet]. 2008 Mar;62(2):145–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098847207001219>
 102. Pavlíková N. Caffeic Acid and Diseases—Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Dec 29;24(1):588. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/1/588>
 103. Armutcu F, Akyol S, Ustunsoy S, Turan FF. Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 2015 May;9(5):1582–8. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2015.2346>
 104. Mancuso C, Santangelo R. Ferulic acid: Pharmacological and toxicological aspects. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2014 Mar;65:185–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691513008466>

105. Liu Y, Shi L, Qiu W, Shi Y. Ferulic acid exhibits anti-inflammatory effects by inducing autophagy and blocking NLRP3 inflammasome activation. *Mol Cell Toxicol* [Internet]. 2022 Oct 10;18(4):509–19. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s13273-021-00219-5>
106. Pragasam SJ, Venkatesan V, Rasool M. Immunomodulatory and Anti-inflammatory Effect of p-Coumaric Acid, a Common Dietary Polyphenol on Experimental Inflammation in Rats. *Inflammation* [Internet]. 2013 Feb 25;36(1):169–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10753-012-9532-8>
107. Pandi A, Kalappan VM. Pharmacological and therapeutic applications of Sinapic acid—an updated review. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2021 Apr 14;48(4):3733–45. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11033-021-06367-0>
108. Lee EH, Shin JH, Kim SS, Seo SR. Sinapic Acid Controls Inflammation by Suppressing NLRP3 Inflammasome Activation. *Cells* [Internet]. 2021 Sep 6;10(9):2327. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/9/2327>
109. Li Y, Zhang L, Wang X, Wu W, Qin R. Effect of Syringic acid on antioxidant biomarkers and associated inflammatory markers in mice model of asthma. *Drug Dev Res* [Internet]. 2019 Mar 25;80(2):253–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ddr.21487>
110. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget* [Internet]. 2018 Jan 23;9(6):7204–18. Available from: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.23208>
111. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* [Internet]. 2017 Feb 9;542(7640):177–85. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature21363>
112. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* [Internet]. 2008 Jul 24;454(7203):428–35. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature07201>
113. Nathan C. Nonresolving inflammation redux. *Immunity* [Internet]. 2022 Apr;55(4):592–605. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S107476132200139X>
114. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell* [Internet]. 2010 Mar;140(6):805–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867410000231>
115. Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation* [Internet]. 2018 Aug 5;41(4):1115–27. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10753-018-0739-1>
116. Chelombitko MA. Role of Reactive Oxygen Species in Inflammation: A Minireview. *Moscow Univ Biol Sci Bull* [Internet]. 2018 Oct 12;73(4):199–202. Available from: <http://link.springer.com/10.3103/S009639251804003X>
117. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med* [Internet]. 2019 Dec

- 5;25(12):1822–32. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0675-0>
118. Sanada F, Taniyama Y, Muratsu J, Otsu R, Shimizu H, Rakugi H, et al. Source of Chronic Inflammation in Aging. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2018 Feb 22;5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2018.00012/full>
119. Drif AI, Avula B, Khan IA, Efferth T. COX2-Inhibitory and Cytotoxic Activities of Phytoconstituents of *Matricaria chamomilla* L. *Appl Sci* [Internet]. 2023 Aug 3;13(15):8935. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3417/13/15/8935>
120. Bhaskaran N, Shukla S, Srivastava JK, Gupta S. Chamomile: An anti-inflammatory agent inhibits inducible nitric oxide synthase expression by blocking RelA/p65 activity. *Int J Mol Med* [Internet]. 2010 Oct 21;26(6):935–40. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/ijmm/26/6/935>
121. Drif AI, Yücer R, Damiescu R, Ali NT, Abu Hagar TH, Avula B, et al. Anti-Inflammatory and Cancer-Preventive Potential of Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): A Comprehensive In Silico and In Vitro Study. *Biomedicines* [Internet]. 2024 Jul 5;12(7):1484. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/7/1484>
122. Duan X, Li J, Cui J, Li H, Hasan B, Xin X. Chemical component and in vitro protective effects of *Matricaria chamomilla* (L.) against lipopolysaccharide insult. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2022 Oct;296:115471. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874122005104>
123. Biltekin SN, Karadağ AE, Demirci F, Demirci B. In Vitro Anti-Inflammatory and Anticancer Evaluation of *Mentha spicata* L. and *Matricaria chamomilla* L. Essential Oils. *ACS Omega* [Internet]. 2023 May 16;8(19):17143–50. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.3c01501>
124. Chen G, Lv C, Nie Q, Li X, Lv Y, Liao G, et al. Essential Oil of *Matricaria chamomilla* Alleviate Psoriatic-Like Skin Inflammation by Inhibiting PI3K/Akt/mTOR and p38MAPK Signaling Pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2024 Jan;Volume 17:59–77. Available from: <https://www.dovepress.com/essential-oil-of-matricaria-chamomilla-alleviate-psoriatic-like-skin-i-peer-reviewed-fulltext-article-CCID>
125. Nargesi S, Moayeri A, Ghorbani A, Seifinejad Y, Shirzadpour E. The effects of *Matricaria chamomilla* L. hydroalcoholic extract on atherosclerotic plaques, antioxidant activity, lipid profile and inflammatory indicators in rats. *Biomed Res Ther* [Internet]. 2018 Oct 24;5(10):2752–61. Available from: <http://www.bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/490>
126. Ortiz MI, Cariño-Cortés R, Ponce-Monter HA, González-García MP, Castañeda-Hernández G, Salinas-Caballero M. Synergistic Interaction of *Matricaria Chamomilla* Extract with Diclofenac and Indomethacin on Carrageenan-Induced Paw Inflammation in Rats. *Drug Dev Res* [Internet]. 2017 Nov 4;78(7):360–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ddr.21401>
127. Andishe Tadbir A, Pourshahidi S, Ebrahimi H, Hajipour Z, Memarzade MR, Shirazian S. The

- effect of *Matricaria chamomilla* (chamomile) extract in Orabase on minor aphthous stomatitis, a randomized clinical trial. *J Herb Med* [Internet]. 2015 Jun;5(2):71–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210803315000342>
128. Nemati S, Yousefbeyk F, Ebrahimi SM, FaghihHabibi AF, Shakiba M, Ramezani H. Effects of chamomile extract nasal drop on chronic rhinosinusitis treatment: A randomized double blind study. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 2021 Jan;42(1):102743. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196070920304373>
 129. Shoara R, Hashempur MH, Ashraf A, Salehi A, Dehshahri S, Habibagahi Z. Efficacy and safety of topical *Matricaria chamomilla* L. (chamomile) oil for knee osteoarthritis: A randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 2015 Aug;21(3):181–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744388115000493>
 130. Hashempur MH, Lari ZN, Ghoreishi PS, Daneshfard B, Ghasemi MS, Homayouni K, et al. A pilot randomized double-blind placebo-controlled trial on topical chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) oil for severe carpal tunnel syndrome. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 2015 Nov;21(4):223–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744388115300013>
 131. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future. *Mol Med Rep* [Internet]. 2010 Sep 28;3(6):895–901. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/mmr/3/6/895>
 132. Wang J, Liu Y-T, Xiao L, Zhu L, Wang Q, Yan T. Anti-Inflammatory Effects of Apigenin in Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Acute Lung Injury by Suppressing COX-2 and NF- κ B Pathway. *Inflammation* [Internet]. 2014 Dec 24;37(6):2085–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10753-014-9942-x>
 133. Silva D, Ferreira MS, Sousa-Lobo JM, Cruz MT, Almeida IF. Anti-Inflammatory Activity of *Calendula officinalis* L. Flower Extract. *Cosmetics* [Internet]. 2021 Apr 25;8(2):31. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-9284/8/2/31>
 134. Memarzia A, Khazdair MR, Behrouz S, Gholamnezhad Z, Jafarnezhad M, Saadat S, et al. Experimental and clinical reports on anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Curcuma longa* and curcumin, an updated and comprehensive review. *BioFactors* [Internet]. 2021 May 19;47(3):311–50. Available from: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/biof.1716>
 135. Kazemi M. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil of *Matricaria recutita*. *Int J Food Prop* [Internet]. 2015 Aug 3;18(8):1784–92. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10942912.2014.939660>
 136. Nimet İzgüt-Uysal V, Küçükataş V, Bülbül M, Tan R, Yargıçoğlu P, Ağar A. Effect of sulfite on macrophage functions of normal and sulfite oxidase-deficient rats. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2005 Apr;43(4):599–605. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691505000189>
137. Bedada SK, Nearati P. Effect of Resveratrol on the Pharmacokinetics of Carbamazepine in Healthy Human Volunteers. *Phyther Res* [Internet]. 2015 May;29(5):701–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.5302>
 138. Nemati F, Rahbar-Roshandel N, Hosseini F, Mahmoudian M, Shafiei M. Anti-Inflammatory Effects of Anti-Hypertensive Agents: Influence on Interleukin-1 β Secretion by Peripheral Blood Polymorphonuclear Leukocytes from Patients with Essential Hypertension. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2011 Apr 11;33(2):66–76. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10641963.2010.496521>
 139. Akram W, Ahmed S, Riham M, Arora S, Khalid M, Ahmad S, et al. An updated comprehensive review of the therapeutic properties of Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). *Int J Food Prop* [Internet]. 2024 Dec 31;27(1):133–64. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10942912.2023.2293661>
 140. Cemek M, Kağa S, Şimşek N, Büyükokuroğlu ME, Konuk M. Antihyperglycemic and antioxidative potential of *Matricaria chamomilla* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nat Med* [Internet]. 2008 Jul 13;62(3):284–93. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11418-008-0228-1>