

FARMACOCINÉTICA APLICADA A LOS ACEITES ESENCIALES

Por Ana Requejo



LECCIÓN 2: LA INHALACION Y EL SIST. RESPIRATORIO

OBJETIVOS:

- Que estructuras están involucradas en la percepción del olfato.
- Cómo influyen los aromas en la mente y el cuerpo.
- Cómo los AE afectan el cuerpo a través del sistema respiratorio.
- Compare los efectos de la inhalación continua versus la intermitente
- Describir cómo llegan los a.e al cerebro

ESCUELA DE
AROMATERAPIA

Ana Requejo

INTRODUCCIÓN

Dado que la aromaterapia involucra olores, es vital entender cómo funciona el sentido del olfato y cómo las moléculas volátiles interactúan con nuestra nariz, cerebro y resto del cuerpo.

ANATOMIA DEL SISTEMA OLFATIVO

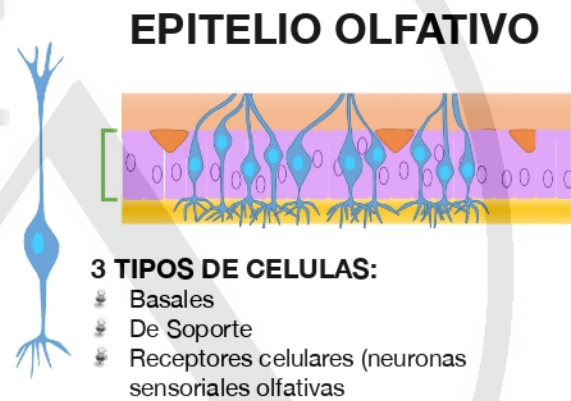
Las **moléculas olorosas** son percibidas por el epitelio olfativo y seguidamente **transportadas al cerebro en forma de señal eléctrica**. Posteriormente el cerebro procesa el olor a nivel consciente e inconsciente.

TEJIDOS Y SECCIONES INVOLUCRADAS EN LA OLFACCION

• Epitelio olfativo

Tejido especializado **ubicado en la parte superior de la cavidad nasal**, justo entre nuestros ojos. Se compone de tres tipos de células:

- células basales
- células de soporte
- células sensoriales olfativas. Esta son las neuronas bipolares encargadas de unir las moléculas volátiles de aceite esencial en la superficie del epitelio olfativo y transferir la información a los bulbos olfativos. Hay dos, uno a cada lado del cerebro.

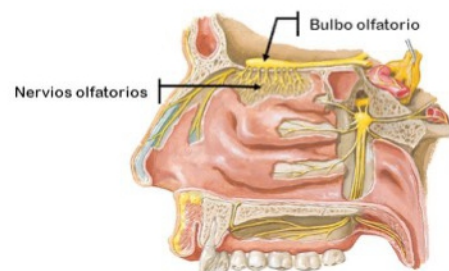
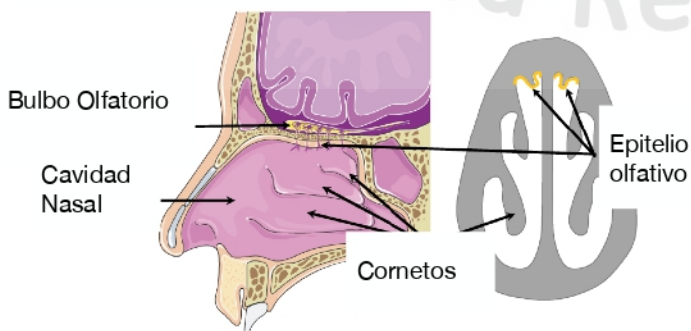


• Bulbo olfativo

El bulbo olfativo se encuentra dentro del cráneo, justo por encima del epitelio olfativo. **Lugar donde los axones de las neuronas receptoras olfativas conectan con las neuronas que transfieren señales a otras partes del cerebro** a través del tracto olfatorio.

ANATOMIA DEL SISTEMA OLFATIVO

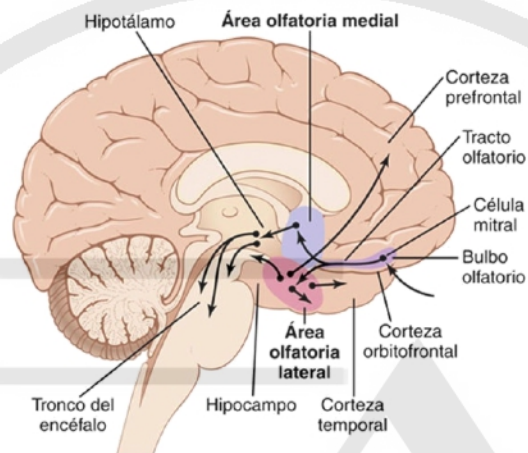
I: NERVIO OLFATORIO



El nervio olfativo (primer nervio craneal) consiste en los axones de las neuronas sensoriales olfativas, que se extienden desde el epitelio olfativo hasta el bulbo olfatorio. El tejido nervioso olfativo tiene capacidad de regeneración (anosmia) en comparación con otros tejidos.

- **Corteza olfatoria**

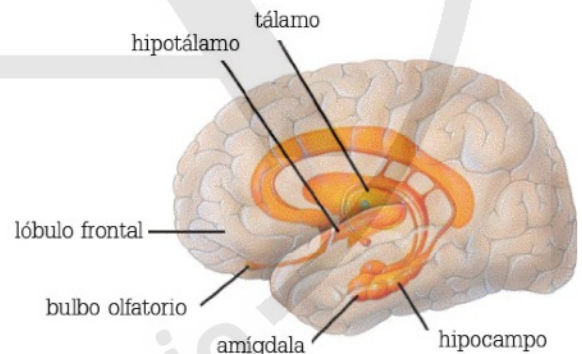
Lugar (junto a la corteza orbitofrontal) donde se **procesa la información recibida del bulbo olfativo**.



- **El tracto olfativo**

Las conexiones olfativas son únicas en el sentido de que no viajan a través del tálamo antes de hacer conexiones en la corteza, lo que sugiere que los olores nos influyen sin que se apliquen filtros anteriores a través del análisis consciente.

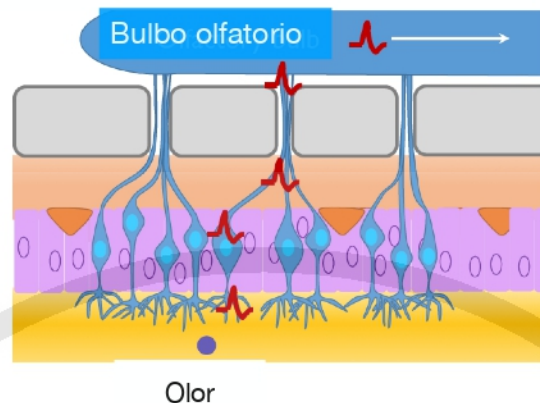
La **función** principal del **tálamo** es retransmitir el motor y señales sensoriales a la corteza cerebral.



FUNCIONAMIENTO DE LA OLFACCIÓN

1. Cuando inhalamos, las **moléculas** de olor entran en la nariz y **vian** hasta el **epitelio olfativo**.
2. Las moléculas de olor se **disuelven** en la mucosa del epitelio olfativo y luego se **transportan** a los receptores olfativos.
3. Después de unirse a los **receptores olfativos** se produce una **señal eléctrica** que se **transmite al bulbo olfativo**.

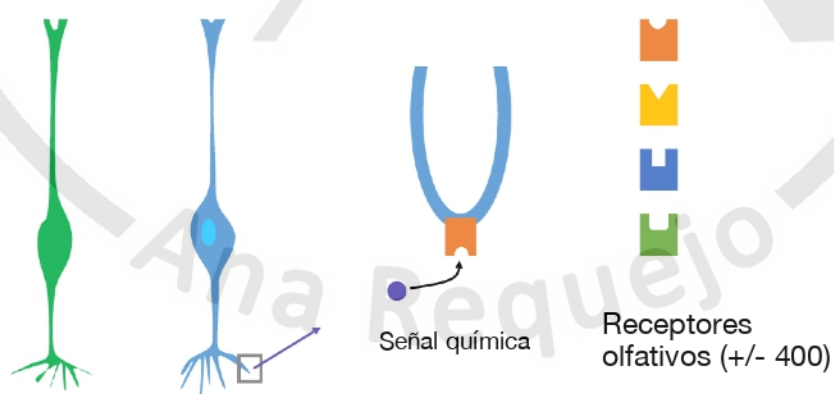
Epitelio olfativo y Bulbo olfativo



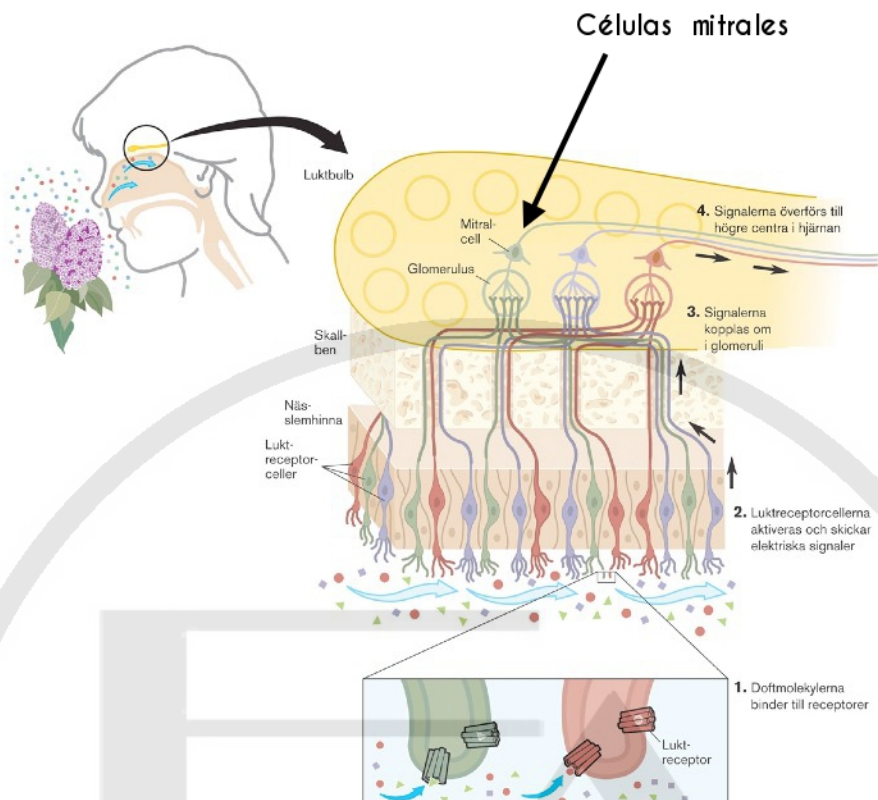
Los **receptores olfativos** se encuentran **en los cilios** (estructuras similares a pelos) de las células receptoras olfativas. Los humanos tienen aproximadamente 400 tipos diferentes de receptores, pero cada célula expresa solo un tipo, lo que significa que hay al menos 400 tipos diferentes de células receptoras olfativas.

Una **molécula de olor puede unirse a uno o más receptores diferentes**. Dado que los olores generalmente consisten en muchas moléculas diferentes, cada olor puede activar una variedad de células receptoras.

Neuronas sensoriales olfativas & receptores olfativos



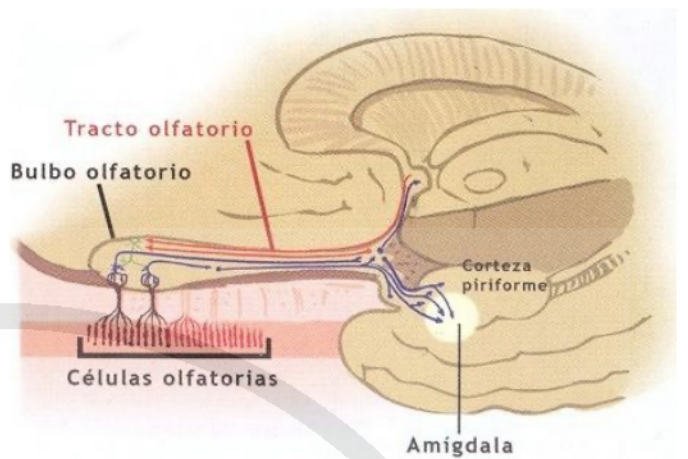
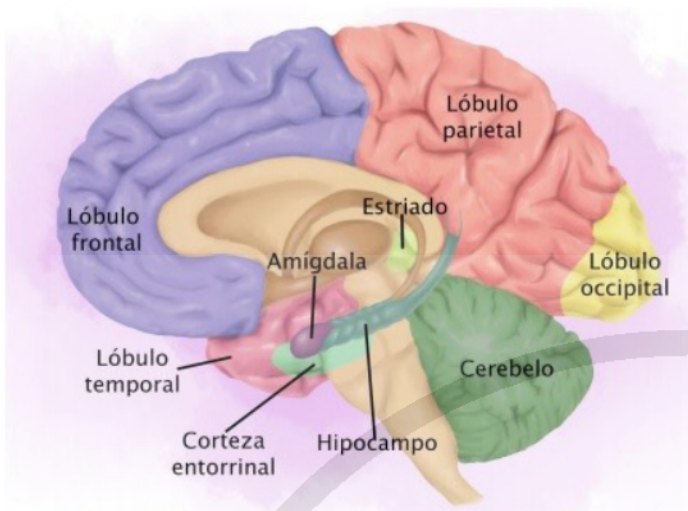
4. Los **axones** de las células receptoras olfativas con el mismo tipo de receptor **terminan en la misma región** los **glomérulos** en el bulbo olfatorio.



5. **En los glomérulos**, las células receptoras olfativas **hacen conexiones con las células mitrales**. Las fibras de estas células forman el tracto olfativo que se proyecta hacia la corteza olfatoria.
6. Desde la corteza olfatoria, la **información se envía a la corteza orbitofrontal** (OFC ubicada sobre la órbita del ojo). La **OFC participa en la evaluación de los olores**. También procesa el sabor, el tacto, la textura y la expresión facial.

La **corteza olfativa** no es solo una estructura, sino que se divide en múltiples subregiones responsables del procesamiento del olor:

- La **corteza piriforme** percibe y discrimina el olor. Se habitúa y memoriza el olor.
- La **amígdala** es responsable del procesamiento emocional, incluidos el miedo y la ansiedad.
- La **corteza entorrinal** está involucrada en la formación de la memoria, consolida los recuerdos -es como si diera testimonio de lo vivido-, asocia los estímulos a parte de orientarnos espacialmente.



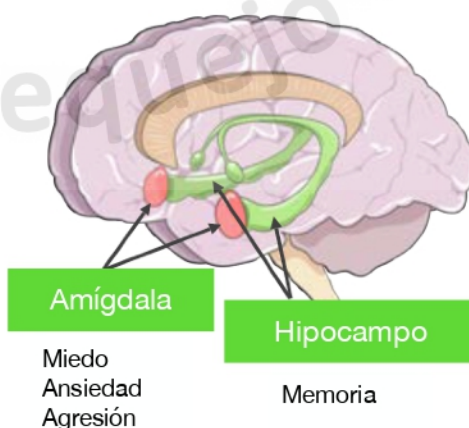
Todas las estructuras olfativas están emparejadas a izquierda y derecha, lo que significa que tenemos dos epitelios olfativos, dos bulbos olfativos, dos vías olfativas y también dos cortezas piriformes, dos amígdalas, dos hipocampos, etc., uno a cada lado.

A menudo se piensa que lo que huele a través de nuestra fosa nasal izquierda impacta solo en las estructuras olfativas izquierdas, y viceversa. Sin embargo, todavía no sabemos lo suficiente como para distinguir los efectos del olfato unilateral y las investigaciones más recientes sugieren que existe algún cruce de información.

Ruta Bilateral



La ruta olfativa es bilateral: hay una a la parte derecha y otra a la parte izquierda del cerebro.



Cómo discriminamos e identificamos olores:

El mecanismo preciso de identificación del olor fue un misterio durante mucho tiempo. Hoy sabemos que la clave de esto radica en un patrón de neuronas de receptores olfativos activados.

<https://www.youtube.com/watch?v=NEyQ1NoNH8c>

La investigación muestra que los humanos pueden detectar una gran variedad de moléculas, incluso si las moléculas difieren en un solo átomo de carbono (C), como dos alcoholes conocidos, metanol (C1), etanol (C2) o compuestos con el mismo número de átomos pero un grupo funcional diferente (mentol = alcohol; menthone = cetona).

La detección de un olor es una tarea bastante fácil en comparación con reconocerlo y describirlo. El sabor puede describirse como agrio, dulce, amargo, etc., pero cuando se trata de olores, nos falta un vocabulario descriptivo. Las razones de esto son variadas: no estamos usando narices como solían hacer nuestros antepasados para sobrevivir y no confiamos en nuestras narices, especialmente cuando nos enfrentamos a información conflictiva, como en el caso de un desajuste entre la información visual y la olfativa.

Otro de los motivos, este más serio sería...

ANOSMIA

El daño de los nervios olfativos puede conducir a una pérdida de olfato disminuida o completa. Esta condición se llama anosmia, y es causada más comúnmente por un traumatismo craneal o una infección respiratoria.

Esta pérdida olfativa transforma nuestras vidas ya que no solo afecta al sentido del olfato, sino también al del gusto, los alimentos se vuelven insípidos y desagradables. Pero además, esta carencia puede incluso ser un riesgo ya que perdemos la capacidad por ejemplo, de reconocer alimentos en mal estado o detectar fugas de gas o fuentes de humo. Además, a nivel psicológico, la anosmia puede provocar ansiedad o depresión.

Las personas con anosmia aún pueden beneficiarse del uso de aceites esenciales. No sienten el olor pero se pueden observar cambios fisiológicos (en frecuencia cardíaca y respiración, por ejemplo). Otra forma en que los individuos anósmicos pueden beneficiarse de la aromaterapia es a través de los efectos sobre el nervio trigémino (sensación de frío o irritación leve).

La única forma conocida de abordar la anosmia es a través del entrenamiento olfativo. En muchos casos, consistente en oler una selección de olores ha ayudado a las personas a mejorar su discriminación y identificación de olores. (Ver Archivo adjunto “Recuperación Olfativa con Aromaterapia”)

ADAPTACIÓN SENSORIAL Y HABITUACIÓN

Cuando estamos expuestos al mismo olor o mezcla de olores durante algún tiempo, podemos notar que el olor parece desvanecerse o desaparecer.

La **adaptación olfatoria** se define como una **sensibilidad reducida a los olores** a los que estamos **expuestos repetidamente**. Este tipo de adaptación tiene una importancia evolutiva: para tener control de nuestro entorno, necesitamos poder detectar incluso los cambios más pequeños y actuar en consecuencia.

¿Cómo funciona esto en aromaterapia? Cuando estamos continuamente expuestos a aceites esenciales, puede que no huela nada después de un tiempo. Vale la pena señalar que los olores pueden modificar el comportamiento o el estado de ánimo, incluso a concentraciones por debajo del umbral (por debajo de la detección consciente), pero para efecto pronunciados, por lo general, se requieren difusión intermitente, con percepción consciente.

AROMAPSICOLOGÍA

Los **efectos del sistema olfativo son principalmente:**

- **psicológicos**
- **muy subjetivos**
- y mayormente **dependen del contexto**.

Los **mecanismos psicológicos tampoco son específicos de sustancias**, y **no hay relaciones lineales entre la intensidad de un olor y su efecto final**. Los **tres aspectos** principales de los **mecanismos psicológicos** son:

- **Hedónico** (evaluación subjetiva de lo agradable o desagradable),
- **Semántica** (donde las asociaciones y los recuerdos juegan el papel más importante)
- **Expectativa** (experimenta lo que espera experimentar)

A diferencia de **los mecanismos farmacológicos**, donde un **componente específico activa los mismos receptores en todos**, **los mecanismos psicológicos son generalmente impredecibles e inmediatos**. En algunos casos, podemos esperar similares respuestas en todas las personas (los aceites de cítricos en su mayoría son edificantes y a las personas en general les gustan). Pero en general, las diferencias personales y los recuerdos hacen que los efectos de los aceites esenciales sean difíciles de predecir.

- **Valencia hedónica**

Los criterios más importantes de valencia hedónica son la percepción y reacción ante lo agradable o desagradable del olor. Ante un aroma agradable nos relajamos, la tensión en nuestro cuerpo disminuye, somos más cooperativos y también nuestro desempeño laboral es mejor y más productivo. Por otro lado, los olores desagradables pueden frustrarnos, irritarnos e impacientarnos. Factores que influyen en esta percepción:

- **familiaridad con un olor**
- **diferencias culturales**
- **experiencia individual**
- **variabilidad genética.**
- **estado metabólico actual**
- **estado emocional.**
- **intensidad del olor.** La percepción de muchos los olores (puros o mezclados) cambian de agradable a menos agradable o incluso desagradable en diferentes intensidades.

La valencia hedónica de los olores se evalúa utilizando una escala Likert o escala analógica visual (VAS). El protocolo es muy simple: las personas huelen algo y evalúan el olor. Por lo general, se prueban conjuntos de olores, a menudo utilizando Sniffin Sticks.

Las escalas Likert pueden ser escalas de 5, 7 u 11 puntos, y van desde: repugnantes - neutrales - agradables, o "no me gusta mucho" hasta "me gusta mucho". En escalas analógicas visuales, se pide a los sujetos de prueba que evalúen sus sentimientos marcando un punto entre dos afirmaciones extremas.



- **Mecanismo semántico**

El mecanismo semántico se basa en el **aprendizaje asociativo y el recuerdo**. Por lo general, la exposición primaria a un olor nuevo no evoca ningún recuerdo específico, porque aún tenemos que formarlos y asociarlos con el entorno o evento específico y nuestro estado mental inconsciente en ese momento. La exposición al mismo olor años después puede evocar mucho tiempo recuerdos y sensaciones o sentimientos asociados. Las asociaciones pueden ser tanto positivas y agradables como negativas o incluso traumáticas. En este caso, la exposición inesperada al mismo olor puede causar angustia.

Podemos tener diferentes asociaciones con los mismos olores comunes. Además, **vale la pena mencionar que los olores naturales y artificiales funcionan de la misma manera en este contexto**. Incluso una sustancia tóxica puede hacer que una persona se sienta bien y feliz si las asociaciones y los recuerdos subyacentes son positivos.

- **Expectativa**

Este es un poderoso mecanismo psicológico y es la razón del efecto placebo. Los humanos son muy susceptibles a las sugerencias tanto positivas como manipulativas.

La investigación sobre la expectativa relacionada con los efectos de los olores **ha demostrado que la expectativa a veces prevalece sobre las propiedades farmacológicas y fisiológicas de un olor específico**.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2278291/>

Influencias olfativas en el estado de ánimo y la función autónoma, endocrina e inmunológica

¿QUÉ PASA CUANDO INHALAMOS ACEITES ESENCIALES?

El objetivo principal del sistema respiratorio es el **intercambio de gases** (oxígeno, dióxido de carbono). Esta funcionalidad también puede permitir que otras sustancias entren o salgan del cuerpo, incluidos los vapores de aceites esenciales (también gases).

Cuando inhalamos, los componentes del aceite esencial ingresan y son absorbidos por el epitelio de la cavidad nasal, donde pueden **absorberse rápidamente en el torrente sanguíneo sistémico**. Las **moléculas que alcanzan la parte superior de la cavidad nasal interactúan con las neuronas sensoriales olfativas**. La mayoría de los componentes inhalados viajan a través del tracto respiratorio a los pulmones, llegando a los alvéolos a través de los bronquios. Las delgadas membranas de los alvéolos están rodeadas de una red de capilares, lo que permite el paso relativamente rápido y eficiente, de las moléculas aromáticas al torrente sanguíneo

Se estima que del **50 al 70%** de los componentes inhalados **pueden absorberse a través de los pulmones por la absorción pulmonar**.

Sin embargo, la **cantidad exacta de componentes inhalados es difícil de evaluar**.

La concentración máxima de constituyentes en la sangre es un parámetro más relevante para observar cuando queremos evaluar la eficacia de la absorción pulmonar o compararla con otro métodos de administración.

Sin embargo, existe una variabilidad sustancial entre los individuos, en términos de velocidad de absorción y concentración plasmática máxima. Esto se debe en parte a que la concentración de constituyentes en la sangre depende en gran medida de la frecuencia y la profundidad de la respiración.

Absorción pulmonar

Constituent	%	Source
d-Limonene	Up to 70%	Falk-Fillipson et al. 1993
α -Pinene	~ 60%	Falk-Fillipson et al. 1991
δ -3-Carene	~ 70%	Falk-Fillipson et al. 1991

Eficacia de la inhalación
Porcentaje e intensidad de las
Dosis inhalada

EFFECTOS LOCALES Y SISTÉMICOS

La inhalación se emplea principalmente para los **efectos locales** en el sistema respiratorio. Los aceites esenciales pueden ayudar a aliviar los problemas relacionados con la infección y la inflamación en el tracto respiratorio superior o inferior:

- Antimicrobiano
- Antiinflamatorio
- Descongestionante
- Expectorante
- Mucolítico
- Espasmolítico
- Antitusivo

En este caso, la absorción sistémica no es necesaria, y tampoco es deseable, porque no desea que los componentes entren al torrente sanguíneo demasiado rápido. Sin embargo, para efectos sistémicos, queremos que los componentes ingresen al torrente sanguíneo.

DISTRIBUCIÓN

La inhalación permite una **absorción significativa** de los componentes AE **en el torrente sanguíneo**, pero la **dosis es difícil de estimar**. La sangre oxigenada que contiene constituyentes pasa desde los pulmones hasta el corazón y de allí al resto del cuerpo, evitando el “metabolismo de primer paso” en el hígado.

Un estudio sobre la distribución de d-limoneno, después de la inhalación o la administración oral, mostró una distribución de tejido similar en ambos casos. En ambos casos, la cantidad de AE encontrada en los 5 órganos probados fue, en orden descendente:

Hígado> Riñones> Corazón> Pulmones> Bazo

ELIMINACIÓN

Los componentes EO o sus metabolitos se excretan principalmente del cuerpo a través de los riñones en la orina, pero pequeñas cantidades (3-15%) de algunos componentes se exhalan directamente a través de los pulmones.

COMPONENTES DE ACEITE ESENCIALES Y EL CEREBRO

Cuando se inhalan aceites esenciales, impactan no solo el sistema respiratorio, sino también el sistema nervioso central (SNC). Los aceites esenciales **pueden influir en el cerebro** de dos maneras:

- a través de la **vía olfativa** y el **sentido del olfato**

La concentración sanguínea de componentes no es relevante porque las señales olfativas **se transmiten del epitelio olfativo al cerebro en forma de señales eléctricas a lo largo de las neuronas (potenciales de acción).**

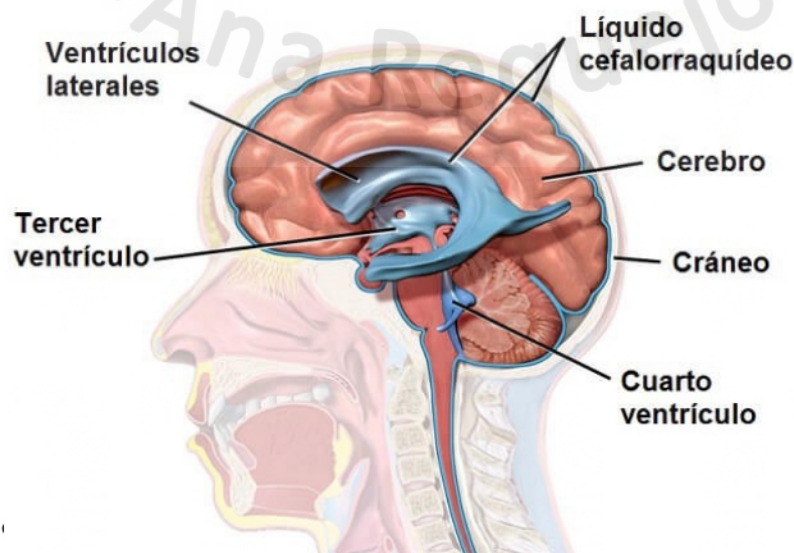
- **farmacológicamente actuando sobre los receptores neuronales y las vías de señalización.**

Los componentes necesitan ingresar al cerebro en suficiente concentración. Hay varias opciones. Los constituyentes pueden:

- Ser absorbidos en sangre a través del **epitelio respiratorio** en la cavidad nasal
- Ser absorbido en sangre a través de las **membranas alveolares en los pulmones**
- Entrar en las **Neuronas** situadas en el epitelio olfativo y que siguen su camino hacia el cerebro.

La barrera hematoencefálica

Como su nombre indica, esta es una "barrera" entre la sangre que pasa por el cerebro y el cerebro mismo. Su función es **proteger y mantener un entorno estable para las células cerebrales**, que es vital para el funcionamiento neuronal adecuado. Podemos considerarlo como una capa aislante de vasos sanguíneos entre la sangre y el cerebro.



Formada por:

- **células epiteliales de los capilares (células endoteliales)**
- **membrana basal**
- **astrocitos (un tipo de célula neuronal) que se envuelven alrededor de los capilares.**

La característica distintiva de las células endoteliales son las llamadas "uniones estrechas", que las mantienen muy juntas. Los astrocitos proporcionan protección adicional y soporte metabólico. Este complejo forma una barrera altamente selectiva capaz de controlar con precisión qué sustancias pueden entrar en contacto directo con el tejido nervioso y que no puede.

Las **moléculas pequeñas, como el agua, el oxígeno, los nutrientes y los minerales**, pueden **penetrar la Barrera Hematoencefálica** ya sea **por difusión pasiva o con la ayuda de transportadores** especializados [[https://en.wikipedia.org/wiki/ Membrane_transport_protein](https://en.wikipedia.org/wiki/Membrane_transport_protein)]. En contraste, las moléculas más grandes, como la mayoría de las drogas, toxinas y agentes patógenos, no pueden cruzarla.

Sin embargo, la Barrera Hematoencefálica no es infalible. La inflamación, las infecciones microbianas, o enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple o la epilepsia, pueden alterar la permeabilidad de los vasos sanguíneos del cerebro y provocar efectos perjudiciales en el SNC.

Aunque esta Barrera es esencial para mantener el funcionamiento neuronal adecuado, presenta un obstáculo en farmacología, ya que impide la entrega de muchos medicamentos al SNC. Sin embargo, **las moléculas lipofílicas pequeñas DE MENOS DE 500 DALTONS, como los componentes AE, pueden pasar fácilmente** y entrar al cerebro, donde pueden interactuar con las neuronas.

Para más información de cómo trabaja la Barrera hematoencefálica:

[Http://youtu.be/Rs6YrVjWI6k](http://youtu.be/Rs6YrVjWI6k)

www.youtube.com/watch?v=plIzenyMaRQ

La ruta de la nariz al cerebro

Debido a que el Barrera Hematoencefálica evita que tantas sustancias ingresen al cerebro, la ruta de nariz a cerebro, o **ruta intranasal**, ahora se reconoce como una alternativa interesante para la **administración de medicamentos**.

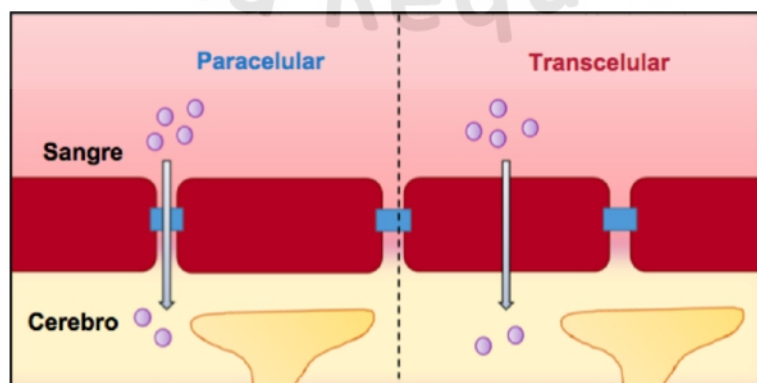


Se ha investigado para el tratamiento del dolor, la migraña y el trastorno de estrés posttraumático, además de trastornos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y el cáncer de cerebro. Otras ventajas de la administración por esta Ruta son la **administración no invasiva** (pocos efectos secundarios), la **absorción rápida** y la **evitación del metabolismo de primer paso**.

Los aceites esenciales pueden ser utilizados por esta vía para ingresar al cerebro. Sin embargo, es **difícil evaluar la proporción de componentes que ingresan** al cerebro a través de esta Ruta en comparación con la absorción de la cavidad nasal y los pulmones ya que se desconocen mecanismos exactos.

Se sugiere que las **moléculas viajen al cerebro a través del epitelio olfativo por dos** posibles mecanismos:

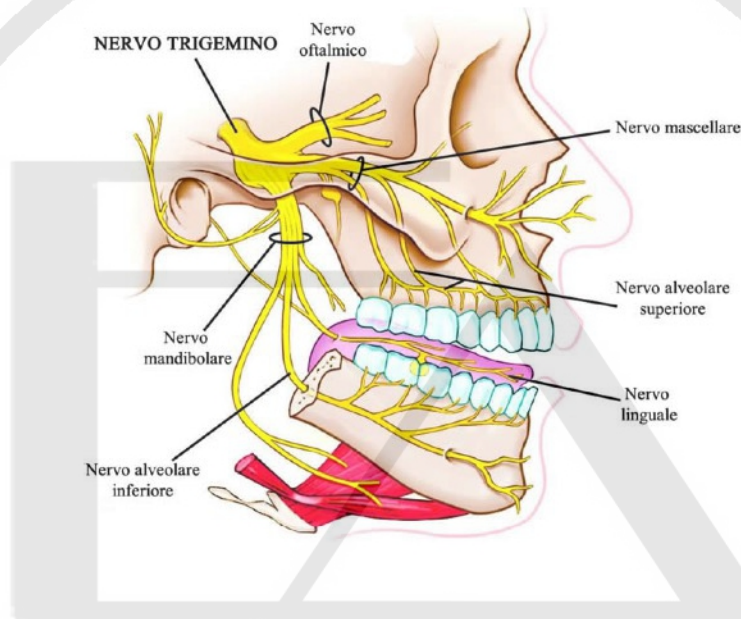
- **Transcelular:** las **moléculas ingresan en las neuronas** y se transportan dentro de las células al bulbo olfatorio y desde allí a otras regiones del cerebro.
- **Paracelular:** las moléculas **vian a lo largo de las neuronas olfativas** (en el espacio perineuronal o perivascular), cruzan el hueso etmoideo y las meninges, y entran al cerebro. La vía paracelular se considera que es más rápida y solo toma unos minutos para que las moléculas lleguen al cerebro.



La **velocidad** y la **eficiencia** del **transporte Ruta Nariz Cerebro** dependen de:

- **propiedades de las moléculas** que se transportan (tamaño, lipofilia, carga, etc.)
- **formulación del producto**
- **sistema de entrega.**

El paso a lo largo del **nervio trigémino** (el quinto nervio craneal, presente en la cavidad nasal) también **puede contribuir al transporte** a través de la Ruta Nariz Cerebro. Si bien la **investigación farmacológica indica** que la **cantidad de sustancia transportada es** de solo



alrededor del 1%, ha habido algunos resultados clínicamente relevantes, lo que demuestra que incluso pequeñas cantidades pueden tener efectos beneficiosos.

En términos de aceites esenciales, un ejemplo de un constituyente utilizado con éxito es un monoterpenol; alcohol perílico, utilizado para el tratamiento del glioma, un tipo de tumor cerebral que afecta a las células gliales. Mientras la administración oral del alcohol perillyl mostró algunos efectos en estudios clínicos de varios tipos de cáncer, desafortunadamente, los efectos secundarios fueron severos (náuseas, reflujo, diarrea).

Para glioma la administración intranasal resultó ser mucho más eficiente. Fue mejor tolerado, efectivo en dosis más bajas (220 mg / día - en comparación con 500 mg pastillas), y la remisión fue de alrededor del 20%. Esto es notable, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes tenían un esperanza de vida de solo unos pocos meses en ese momento de tratamiento.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30563210/>

RESUMEN

Además de la mejora del olfato y el estado de ánimo, las AE muestran beneficios en el tratamiento de enfermedades agudas o crónicas, problemas del sistema respiratorio superior o inferior.

Las **variables** que **influyen** en la **efectividad** de la **inhalación** son:

- La duración de la inhalación.
- El tipo de inhalación (activa / pasiva, personal / ambiental)
- Frecuencia respiratoria y profundidad
- La concentración de AE

Para problemas en el sistema respiratorio superior e inferior (como vías respiratorias congestionadas), los más adecuados son los métodos de inhalación activa y personal, como un inhalador personal o inhalación de vapor. Sin embargo, la inhalación prolongada o la inhalación de vapores de AE muy concentrados pueden irritar el tejido epitelial y empeorar la inflamación.

EFFECTOS INHALACIÓN	METODO DE USO + EFICAZ
Efectos locales	Tracto respiratorio superior: <ul style="list-style-type: none">• Inhalación activa y personal• Usar cuando sea necesario• No lo use en exceso (irritación, inflamación) Tracto respiratorio inferior <ul style="list-style-type: none">• Personal, activo• Use algunas veces
Efectos sistémico	Inhalación personal y activa, algunas veces al día.
Mejora del estado de ánimo	<ul style="list-style-type: none">• Personal, activo• Ambiental, activo• ¡Intermitente!• Intensidades no demasiado altas (irritabilidad, habituación)

Los efectos farmacológicos comúnmente interactúan con los efectos psicológicos, lo que hace que sea difícil distinguir la contribución de cada uno, pero podemos utilizar este conocimiento para nuestra ventaja. Para el dolor y ansiedad, se ha demostrado que los efectos están mediados por ambos mecanismos. La combinación de inhalación para el bienestar (mediante el uso de olores preferidos con baja intensidad) junto con ocasionales, la inhalación personal y activa para inducir efectos sistémicos, puede funcionar bien juntos.

FUENTES

- Abbos, N. J., Patabendige, A. A., Dolman, D. E. et al (2010). Structure and function of the blood– brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 37(1), 13-25.
- Bahadur, S., & Pathak, K. (2012). Physicochemical and physiological considerations for efficient nose-to-brain targeting. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 9(1), 19-31.
- Chen, T. C., Da Fonseca, C. O., & Schönthal, A. H. (2018). Intranasal perillyl alcohol for glioma therapy: molecular mechanisms and clinical development. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), 3905.
- Da Fonseca, C. O., Teixeira, R. M., Silva, J. C. T. et al (2013). Long-term outcome in patients with recurrent malignant glioma treated with perillyl alcohol inhalation. *Cancer Research*, 73(12), 5625-5631.
- Falk, A. A., Hagberg, M. T., Löf, A. E. et al (1990). Uptake, distribution and elimination of α -pinene in man after exposure by inhalation. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 16(5), 372-378.
- Falk, A., Löf, A., Hagberg, M. et al (1991). Human exposure to 3-carene by inhalation: toxicokinetics, effects on pulmonary function and occurrence of irritative and CNS symptoms. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 110(2), 198-205.
- Falk-Filipsson, A., Löf, A., Hagberg, M. et al (1993). d-Limonene exposure to humans by inhalation: uptake, distribution, elimination, and effects on the pulmonary function. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 38(1), 77-88.
- Friedl, M., Susanne, M., Heuberger, E. et al (2015). Quantification of 1, 8-cineole in human blood and plasma and the impact of liner choice in head-space chromatography. *Current Bioactive Compounds*, 11(1), 49-55.
- Kovar, K. A., Gropper, B., Friess, D., & Ammon, H. P. T. (1987). Blood Levels of 1, 8-cineole and locomotor activity of mice after inhalation and oral administration of rosemary oil. *Planta Medica*, 53(04), 315-318.
- Satou, T., Hayakawa, M., Kasuya, H. et al (2017). Mouse brain concentrations of α -pinene, limonene, linalool, and 1, 8-cineole following inhalation. *Flavour and Fragrance Journal*, 32(1), 36-39.

Aviso de copyright

El material educativo y el contenido de la formación de la Escuela de Aromaterapia Ana Requejo están protegidos por derechos de autor. Todos los derechos están reservados. Los usuarios tienen prohibido desde copiar, distribuir, transmitir, compartir, exhibir, publicar, vender licenciar o modificar cualquier contenido de Escuela de Aromaterapia Ana Requejo para cualquier propósito a menos que se haya obtenido permiso por escrito Ana Requejo. Cualquier uso no autorizado de los materiales de Escuela de Aromaterapia Ana Requejo constituirá una infracción de los derechos de autor.

Descargo de responsabilidad

El material educativo y el contenido de la formación de la Escuela de Aromaterapia Ana Requejo son solo para uso informativo y educativo. No están destinados a ser un sustituto del consejo, diagnóstico o tratamiento médico profesional, ni tampoco destinados a transmitir pautas legales. Si eres fabricante, debes tomar nota de los requisitos legales vigentes que puedan aplicarse en su región. Busque siempre el consejo de su médico u otro proveedor de salud calificado con cualquier pregunta que pueda tener con respecto a una afección médica. Nunca ignore el asesoramiento médico profesional o demore en buscarlo debido a la información contenida en este curso.



safecreative

2104087451569

INFO ABOUT RIGHTS

Ana Requejo