

FARMACOCINÉTICA APLICADA A LOS ACEITES ESENCIALES

Por Ana Requejo



LECCIÓN 4: APLICACION ORAL DE LOS A.E.

OBJETIVOS:

- Distinguir entre el uso de aceites esenciales para uso alimentario y uso terapéutico.
- Describir el viaje interno de los componentes de AE después de la ingestión.
- Determinar cuando la ingesta de los AE es adecuada.
- Consideraciones de seguridad con la ingesta de los A.E.

ESCUELA DE
AROMATERAPIA

Ana Requejo

INTRODUCCIÓN

El comercio internacional de los aceites esenciales es controlado por dos grandes sectores: el primero, conformado por las principales compañías de sabores y fragancias y el segundo por las grandes acopiadoras o brokers de materias primas, establecidas principalmente en Estados Unidos, Europa y Japón (Fretes y Martínez, 2011; Khodjet-El-Khil, 2015).

El mercado de aceites esenciales presenta una disparidad con los productos sintéticos o productos similares, puesto que estos determinan el umbral de calidad, cantidad y precio de los aceites esenciales, así no posean las mismas propiedades terapéuticas de los productos naturales (Laszlo, s.f.). Por tanto, se dificulta la venta de un aceite esencial si este puede ser sustituido por un producto sintético de igual o menor valor económico y además con calidad organoléptica similar (Verlet, 1992)

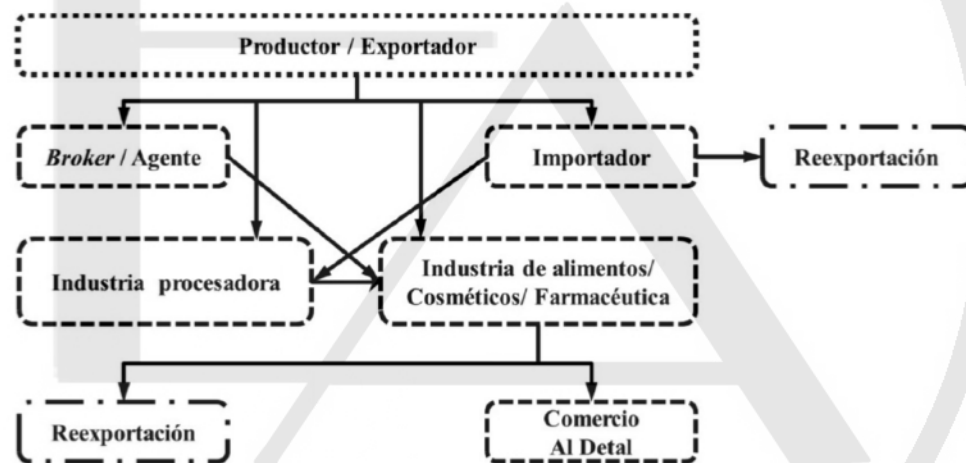


Figura 1. Diagrama de flujo de la comercialización de aceites esenciales (Fuente: UNCTAD, 2005).

Entre los AE más utilizados: naranja, limón y menta. Estos y otros aceites. se agregan como sabor a bebidas alcohólicas y no alcohólicas, dulces, chicles, productos horneados, carne, sopas, condimentos y más. Sin embargo, las **concentraciones utilizadas son muy bajas** y son medido en partes por millón (ppm). Por ejemplo, 99 ppm de aceite de menta o 230 ppm de aceite de limón es el máximo recomendado para / saborear bebidas no alcohólicas.

Partes por millón

Cómo visualizar ppm: <https://youtu.be/aa-m8a-jZ0k>

Conversión de ppm: <http://www.endmemo.com/sconvert/partpermillion.php>

GRAS

El estatus GRAS es un estándar de seguridad que brinda la certeza de razonable inocuidad y de evaluación del producto para el uso propuesto.

El marco bajo el cual se ampara es la Ley Federal de Alimentos Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos (United States Federal Food, Drug and Cosmetic Act - FFDCA) de 1938; así como, en la Enmienda de Aditivos Alimentarios de 1958 (Food Additives Amendment). Bajo esta normativa se exige el consentimiento de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration – FDA) para añadir cualquier aditivo a los alimentos y requiere que el fabricante **compruebe la inocuidad del aditivo para el uso que se propone.**

GRAS es el acrónimo de la frase “**Generalmente Reconocido como Seguro**”
(Generally Recognized as Safe).

En virtud de las secciones 201 y 409 de la Ley FFDCA, cualquier sustancia que sea intencionalmente añadida a los alimentos es un aditivo alimentario, que está sujeto a revisión y aprobación previa a la comercialización por la FDA, a menos que la sustancia sea generalmente reconocida, entre expertos calificados, y se haya demostrado adecuadamente que es segura en las condiciones de su uso previsto.

Este estatus es determinado por expertos en función de los datos disponibles y son revisados regularmente. Aún así, seamos claros al respecto:

- El obtener el reconocimiento GRAS no es un requisito obligatorio e indispensable de acceso o de comercialización de un producto en el mercado de EEUU, ya que sigue siendo posible el presentar expedientes directamente para la aprobación de la FDA en base a la legislación sobre aditivos alimentarios. El reconocimiento GRAS es una forma de facilitar y agilizar el acceso al mercado de sustancias que pueden ser añadidas a los alimentos.
- El reconocimiento GRAS sólo aplica para el **uso de sustancias en alimentos y no en otro tipo de productos, como cosméticos o medicinas.**
- El obtener un reconocimiento GRAS **no implica que la sustancia reconocida como inocua pueda ser utilizada en todo tipo de alimentos.** Para estos efectos, en los expedientes GRAS se propone las condiciones y tolerancias de uso de la sustancia en determinadas categorías de alimento

Muchos aceites esenciales tienen estado GRAS, lo que significa que generalmente son reconocidos como seguros para uso previsto, que es como aditivos alimentarios. Cada AE tiene niveles seguros para un tipo particular de alimento.

ACEITE ESENCIAL	PPM
Limón	230
Naranja dulce	210
Mandarina	62
Menta piperita	99
Lemongrass	4,4
Clavo	3,1
Neroli	2

Aunque los AE generalmente se reconocen como seguros, esto no significa que esté bien beberlos casualmente, por ejemplo en un vaso de agua. No solo se usa la concentración en sabor muy bajo, pero los aceites esenciales también se dispersan en los alimentos o bebidas, y así no entran en contacto con la mucosa sin diluir. Sin embargo, esto sucede cuando son tomado en un vaso de agua.

Ventajas	Desventajas
Conveniencia	Lenta liberación
Dosis precisa	Riesgo de sobredosis
Administración de altas dosis	Irritación gastrointestinal
Alta biodisponibilidad	Posible interacción con medicamentos
	Puede inducir vómito o náusea

Evaluación GRAS para ingredientes derivados de cítricos y menta / saborizantes:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691518308548>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869151930660X>

USO ORAL PARA FINES TERAPÉUTICOS

La administración oral se usa, principalmente para trabajar los siguientes sistemas u órganos, de mayor a menor.

- sistema digestivo
- sistema urinario
- pulmones
- cerebro.

Todos estos órganos son o están muy bien perfundidos. Los componentes de AE pueden atravesar la Barrera Hematoencefálica (Lección 3) y entrar fácilmente al tejido cerebral. Sin embargo, las **dosis terapéuticas deben ser superiores a las cantidades utilizadas como saborizante** para alcanzar una **concentración necesaria para el efecto farmacológico deseado**. Cuyas consecuencias de seguridad van más allá de los parámetros GRAS.

La mejor manera de ingerir aceites esenciales para lograr un **efecto terapéutico** es usar **cápsulas**, ya sea :

- cápsulas de gel
- cápsulas con recubrimiento entérico (también llamadas “retard”) Su fundamento básico es que el medicamento no se libere en el estómago, sino a partir del intestino delgado, donde el pH ya no es tan ácido. Se usan productos para recubrir el medicamento que no son solubles en el pH ácido del estómago (1-3), sino que se disuelven en pH más elevado del intestino (5-8)
- con aceite vegetal agregado.
- Los aceites esenciales también se pueden tomar en almíbar o miel
- El jarabe medicinal es una solución casi saturada de azúcar y agua en la que se disuelven sustancias medicinales.

Muchas **preparaciones comerciales** con aceites puros o mezclas de aceites y componentes están disponibles con **dosis entre 50 y 300 mg** (1,7 a 10 gotas) por cápsula. Sin embargo, muy pocos están registrados como drogas y han sido clínicamente probados para seguridad y eficacia con efectos secundarios conocidos.

Las **recomendaciones** para uso interno varían **1 a 6 gotas en una dosis única**, que es de **3 a 18 gotas por día** si se administra **tres veces al día**. Una gota pesa entre 28 y 55 mg, dependiendo del tamaño de la gota y del aceite. Desafortunadamente, la mayoría de las AE carecen de datos científicos sobre una dosificación segura y efectiva, por lo que se necesita precaución adicional y estudio más complejo de sus componentes.

Absorción y distribución de los A.E

Los componentes del aceite esencial pueden ser absorbidos a lo largo del tracto gastrointestinal (GI) en diferentes localizaciones:

- la cavidad oral
- el esófago
- el estómago
- el intestino delgado.

Proceso:

1. Una vez que se liberan los componentes, se **absorben rápidamente en el sistema portal hepático y pasan directamente al hígado.**

El cuerpo trata los componentes AE como xenobióticos (moléculas extrañas), y el hígado trata de metabolizarlos tan pronto como sea posible para así poder deshacerse más fácilmente de ellos ya que dicha transformación supone una solubilización mayor en agua para ser excretada con la orina. La concentración de sustancias disponibles para el sistema puede reducirse significativamente gracias al llamado metabolismo de primer paso.

2. Después de alcanzar la circulación sistémica, los componentes se distribuyen por todo el cuerpo, aunque esta distribución no es igualitaria en todas partes. La distribución es más rápida a los **órganos altamente perfundidos, que incluyen el cerebro, los pulmones, el hígado y los riñones**

Distribución



Constituyentes AE se pueden acumular en los tejidos: grasa = reservorio

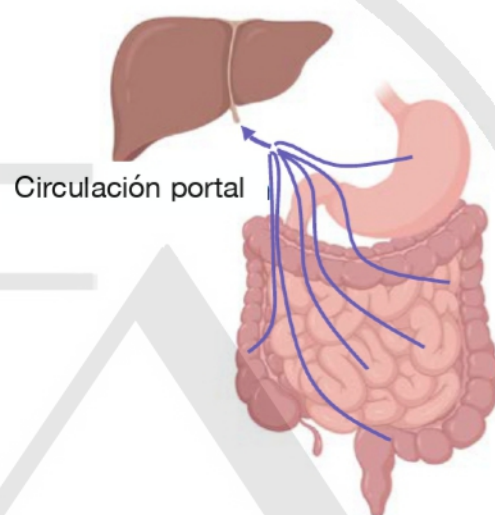
Metabolismo de los A.E.

Las **reacciones metabólicas** pueden tener lugar en la **pared intestinal**, los **pulmones**, la **piel** o la **sangre**, pero la **mayoría del metabolismo** ocurre en el **hígado**. Esto incluye **reacciones químicas** que **cambian los xenobióticos en uno o más metabolitos solubles en agua** que son **más fáciles de excretar**.

1er PASO METABOLISMO

Antes de que las sustancias alcancen el Sistema circulatorio, son metabolizadas

Concentración de los constituyentes individualmente en el sistema circulatorio será reducida



El **metabolismo del hígado** se divide en dos **fases**: Fase I y Fase II.

◆ FASE I METABOLISMO HIGADO

Las reacciones de fase I incluyen:

- oxidación: eliminan átomos de hidrógeno o añaden de oxígeno
- reducción: añaden átomos de hidrógeno o eliminan oxígeno
- hidrólisis de moléculas: dividen moléculas

están **mediadas** principalmente a través del sistema **enzimático citocromo P450 (CYP)**, con **3 resultados finales posibles**:

- (1) el metabolito está farmacológicamente inactivo.
- (2) uno o más metabolitos están activos, en menor medida que su componente original.
- (3) la sustancia original (llamado profármaco) está farmacológicamente inactiva, pero uno de sus metabolitos está activo.

◆ FASE II METABOLISMO HIGADO

Las reacciones de fase II implican:

- conjugación (unión) con una sustancia endógena, como el ácido glucurónico. Estos metabolitos son menos activos que el compuesto original.
 - este proceso es catalizado por enzimas transferasas (por ejemplo, glutatión estransferasa).
- ❖ Algunos componentes experimentan solo reacciones de Fase I o Fase II, pero para muchos, ambas fases son necesarias.
- ❖ La **velocidad** a la que se **metaboliza** una sustancia **no es la misma para todos** y para todas las situaciones. **Puede variar con la dosis, la frecuencia, la vía de administración, la edad, los factores genéticos** (las enzimas CYP P450 varían significativamente entre los individuos) **y la enfermedad hepática**, por ejemplo.

Muchos componentes AE son metabolizados por las enzimas CYP, pero algunos también afectan la actividad de las **enzimas CYP específicas**, que potencialmente **pueden causar una interacción farmacológica**. Por ejemplo, si un **componente inhibe** una enzima que metaboliza un medicamento en particular, el **medicamento se metabolizará más lentamente**, lo que **lleva a una concentración en la sangre más alta de lo normal** y, por tanto un **aumento de su acción farmacológica**.

Papel de los P-450s en el metabolismo endógeno del hombre

<i>Isoenzima</i>	<i>Función metabólica</i>
CYP4A11	Metabolismo ácidos grasos (β -hidroxilación y ω -hidroxilación)
CYP4B1	Metabolismo ácido araquidónico (síntesis de 12(R)-HETE)
CYP4F2	Metabolismo ácido araquidónico (síntesis de 20-HETE)
CYP4F3	Metabolismo de leucotrienos (LTB4)
CYP4F8	Metabolismo prostaglandinas (19R-hidroxilación)
CYP5	Metabolismo del ácido araquidónico (Tromboxano A2 sintetasa)
CYP7A	Biosíntesis de ácidos biliares (primer paso y limitante de la vía)
CYP7B	Síntesis neuroesteroides (cerebro)
CYP8A	Metabolismo del ácido araquidónico (Prostaciclina sintasa)
CYP8B	Biosíntesis de ácidos biliares (12- α hidroxilasa)
CYP11A1	Biosíntesis esteroides (conversión de colesterol a pregnenolona)
CYP11B1	Síntesis cortisol (11- β hidroxilación de 11-desoxicortisol)
CYP11B2	Síntesis de aldosterona (18-hidroxilación de corticosterona)
CYP17	Síntesis de testosterona y estrógenos (12- α hidroxilasa)
CYP19	Síntesis de estrógenos (actividad aromatasa)
CYP20	Enzima específico de vertebrados (posible papel en el desarrollo)?
CYP21	Síntesis cortisol (C21 esteroides sintetasa)
CYP24	Degradación/inactivación de metabolitos de la vitamina D
CYP26A1	Metabolismo del ácido retinoico (trans hidroxilasa)
CYP26B1	Posible papel en el metabolismo del ácido retinoico?
CYP26C1	Posible papel en el metabolismo del ácido retinoico?
CYP27A1	Biosíntesis de ácidos biliares (esterol 27-hidroxilasa)
CYP27B1	Activación vitamina D3 (1- α hidroxilación del precursor)
CYP27C1	?
CYP39	Metabolismo del colesterol (24-hidroxicolesterol 7-hidroxilasa)
CYP46	Metabolismo del colesterol (colesterol 24-hidroxilasa)
CYP51	Síntesis de colesterol (lanosterol 14- α desmetilasa)

Algunos **inhibidores comunes de las enzimas CYP** incluyen aceites esenciales de: limoncillo, mirto limón, abedul dulce, gaulteria, manzanilla alemana, milenrama y tanaceto azul.

También es posible un escenario inverso, la **inducción enzimática**, que lleva a una **mayor tasa de metabolismo del fármaco y disminución de la actividad farmacológica**. Para conseguirlo parece ser que las dosis de A.E tendrían que ser mucho más altas de lo que normalmente se usa en terapia.

Efecto de primer paso o metabolismo pre-sistémico.

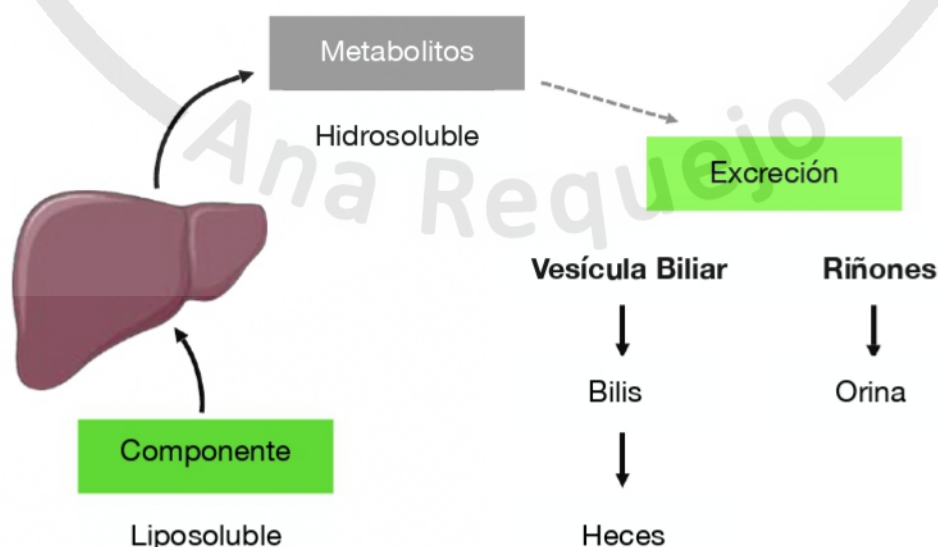
Las sustancias administradas por **vía oral se absorben del tracto gastrointestinal** directamente en la **vena porta hepática que drena hacia el hígado**.

Por lo tanto, **las moléculas se metabolizan en cierta medida antes de que lleguen a la circulación sistémica**. Cuando se considera una dosificación óptima, se debe tener en cuenta la biodisponibilidad reducida. A diferencia de los medicamentos registrados, estos parámetros generalmente no se conocen para aceites esenciales o constituyentes AE en humanos.

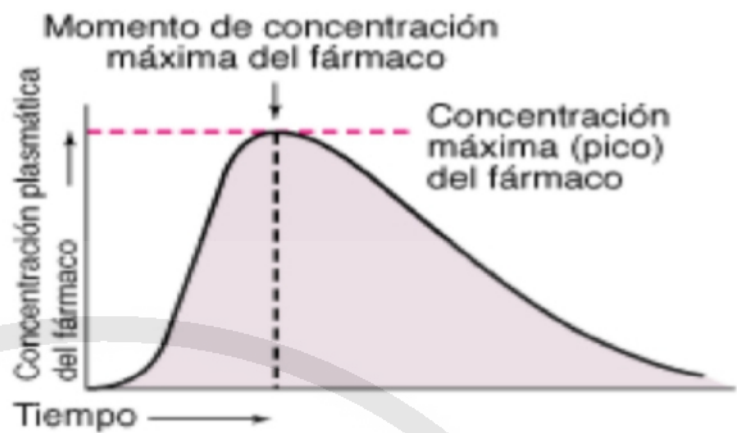
Excreción

La **mayoría de los metabolitos se excretan en la orina a través de los riñones**. También se pueden exhalar pequeñas proporciones, o excretado con heces o sudor.

Metabolismo y excreción



La mayoría de los componentes de AE se absorben y metabolizan rápidamente. Su **concentración plasmática alcanza, por media, un pico en 30-120 minutos después de la ingestión**, dependiendo en gran medida de la dosis y la forma de dosificación.



Como los componentes se metabolizan y excretan, su nivel en la sangre disminuye gradualmente y finalmente cae a cero.

EXCRECION COMPONENTES AE (9 estudios humanos 15 en animales)	
Ruta	Porcentaje
Orina	60 - 95%
Aire exhalado	1 - 20 %
Heces	0 - 10%

Ana Requejo

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD

La administración oral, para tratar disfunciones tan serias como una infección intestinal, generalmente requiere una alta concentración de AE, por lo que debemos ser conscientes de los posibles efectos adversos: irritación de las membranas mucosas, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y neurotoxicidad.

La toxicidad puede ser aguda (por una dosis única) o crónica (por exposición a largo plazo). El daño hepático o renal y la teratogenicidad son difíciles de detectar subjetivamente hasta que el daño ya está hecho.

- ❖ **La irritación de las membranas mucosas** puede ocurrir en la cavidad oral, el esófago, el estómago o el intestino, y en el caso de la administración rectal y vaginal, la mucosa rectal y vaginal. La irritación de la mucosa depende de la concentración y se puede evitar mediante dilución y dispersión en un vehículo apropiado, como un gel o / aceite fijo.
- ❖ **Hepatotoxicidad:** el hígado puede dañarse directamente por componentes tóxicos o incluso por metabolitos activados de componentes no tóxicos. Los componentes bioactivos pueden causar estrés oxidativo y agotamiento de las enzimas hepáticas, y el uso prolongado de altas dosis de xenobióticos tóxicos puede causar una pérdida gradual de la función hepática, ya que las enzimas desintoxicantes se ven abrumadas. Este proceso es responsable de la hepatotoxicidad del aceite de polAE y su principal componente, el pulegone.
- ❖ **Nefrotoxicidad:** los riñones también son susceptibles al daño xenobiótico, pero los constituyentes de AE son metabolizados por el hígado de manera bastante eficiente, y no hay muchos efectos adversos conocidos de AE en los riñones. Sin embargo, la nefrotoxicidad podría ser un problema con el uso excesivo prolongado de AE o en personas con enfermedad renal.
- ❖ **Neurotoxicidad:** una alta concentración de componentes AE en el cerebro puede causar mareos, desorientación, efectos psicotrópicos como alucinaciones, convulsiones y pérdida de la conciencia. Los efectos neurotóxicos generalmente resultan del envenenamiento agudo.

FUENTES

- Back, D. J., & Rogers, S. M. (1987). First-pass metabolism by the gastrointestinal mucosa. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 1(5), 339-357.
- Chow, H. S., Salazar, D., & Hakim, I. A. (2002). Pharmacokinetics of perillic acid in humans after a single dose administration of a citrus preparation rich in d-limonene content. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 11(11), 1472-1476.
- Kerns, A. N. (2017). Elucidating the absorption and metabolism of linalool to understand its potential health benefits (Doctoral dissertation, The Ohio State University).
- Kirsch, F., Beauchamp, J., & Buener, A. (2012). Time-dependent aroma changes in breast milk after oral intake of a pharmacological preparation containing 1, 8-cineol. *Clinical Nutrition*, 31(5), 682-692.

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