



FIGURA 1. Portada de la publicació de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya con motivo del discurso leído por la Dra. Roser Vila Casanovas en el acto de ingreso como académica.

#### Roser Vila Casanovas

Unitat de Farmacologia, Farmacognòsia i Terapèutica. Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona, Barcelona

#### Dirección de contacto:

Roser Vila Casanovas

Unitat de Farmacologia, Farmacognòsia i Terapèutica. Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona

Av. Joan XXIII, 27-31  
ES-08028 Barcelona

r.vila@ub.edu

## Aceites esenciales y estado de ánimo

### Resumen

La estimulación olfativa a través de la inhalación de aceites esenciales desencadena en el hombre efectos psicofisiológicos que afectan las emociones y el estado de ánimo, con la ventaja que tienen mejor tolerabilidad que los fármacos convencionales empleados en el tratamiento de la ansiedad, insomnio y depresión, y no producen dependencia.

Sus efectos pueden ser prácticamente instantáneos y dependen tanto de su mayor o menor absorción y capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, como de la percepción del olor. El sentido del olfato está en íntima relación con el sistema límbico, responsable de las respuestas emocionales, el aprendizaje y la memoria. Por ello, los olores evocan recuerdos y generan respuestas vegetativas en el organismo, pudiendo modificar directamente nuestro estado emocional y el comportamiento, además de nuestros reflejos. Pueden influir en la liberación de neurotransmisores, el sistema endocrino o la función inmunitaria. En el hombre sus efectos sobre el estado emocional se evalúan principalmente a partir de las respuestas generadas a nivel de sistema nervioso.

Entre los aceites esenciales más utilizados en terapéutica se encuentran el de lavanda y los de algunos frutos cítricos. El primero, especialmente por vía oral, es el que tiene mayor evidencia de eficacia en el tratamiento del insomnio, ansiedad y depresión, comparable a la de otros fármacos ansiolíticos, siendo el mecanismo de acción más importante implicado la modulación serotoninérgica.

### Palabras clave

Aceites esenciales, estado de ánimo, insomnio, ansiedad, depresión, aceite esencial de lavanda, aceites esenciales de cítricos, *Lavandula angustifolia*, *Citrus* sp., modulación serotoninérgica.

## Óleos essenciais e humor

### Resumo

A estimulação olfativa através da inalação de óleos essenciais provoca no homem efeitos psicofisiológicos que afetam as emoções e humor, com a vantagem de que eles têm melhor tolerabilidade do que drogas convencionais utilizadas no tratamento de ansiedade, insônia e depressão, e não são aditivos.

Os seus efeitos podem ser virtualmente instantânea e dependem tanto da sua maior ou menor absorção e capacidade de atravessar a barreira sangue-cérebro, como da percepção de odor. O sentido do olfato está intimamente ligada ao sistema límbico, responsável pelas respostas emocionais, aprendizagem e memória. Por isso, os odores evocam memórias e geram respostas vegetativas no corpo, para que eles possam modificar diretamente o nosso estado emocional e comportamento, além de nossos reflexos. Eles podem influenciar a liberação de neurotransmissores, o sistema endócrino ou a função imunológica. No homem, os seus efeitos sobre o estado emocional são avaliados principalmente a partir das respostas geradas ao nível do sistema nervoso.

Entre os óleos essenciais mais utilizados na terapia estão os de lavanda e de algumas frutas cítricas. O primeiro, particularmente por via oral, é o que tem a maior evidência de eficácia no tratamento da insônia, ansiedade e depressão, comparável à de outras drogas ansiolíticas, sendo o mais importante mecanismo de ação envolvido modulação serotoninérgica.

### Palavras-chave

Óleos essenciais, humor, insônia, ansiedade, depressão, óleo essencial de lavanda, óleos essenciais da cítricos, *Lavandula angustifolia*, *Citrus* sp., modulação serotoninérgica.

### Introducción

Las vicisitudes de la vida provocan cambios emocionales que afectan en mayor o menor grado la actitud que adoptamos para afrontar los retos cotidianos. Cuando un estado emocional persiste durante un periodo de tiempo más o menos largo (horas, días, semanas) incide directamente en nuestro estado de ánimo. El Diccionario Enciclopédico de Medicina <sup>(1)</sup> define estado como: «la manera de ser, de encontrarse, en un momento dado alguien o algo», y estado de ánimo como «el estado psíquico del individuo condicionado por las circunstancias que le rodean de una parte y, por otro, por su situación intrapsíquica».

## Essential oils and mood

### Abstract

In recent years, several studies have shown that olfactory stimulation through the inhalation of essential oils triggers in man a series of psychophysiological effects that affect emotions and mood, with the advantage that they have a better tolerability than conventional drugs used in the treatment of anxiety, insomnia and depression, and do not produce dependence.

Their effects can be practically instantaneous and depend both on its greater or lesser absorption and ability to cross the blood-brain barrier, and on the perception of smell. The sense of smell is closely related to the limbic system, responsible for emotional responses, learning and memory. For this reason, odors evoke memories and generate vegetative responses in the body, so they can directly modify our emotional state and behavior, in addition to our reflexes. They can influence the release of neurotransmitters, the endocrine system or the immune function. In man, its effects on the emotional state are evaluated mainly from the responses generated at the level of nervous system.

Among the essential oils most used in therapeutics are lavender oil and those of several citrus fruits. The first, especially administered orally, is the one with the highest evidence of efficacy in the treatment of insomnia, anxiety and depression, comparable to that of other anxiolytic drugs, the most important mechanism of action involved being serotonergic modulation.

### Key words

Essential oils, mood, insomnia, anxiety, depression, lavender oil, citrus essential oils, *Lavandula angustifolia*, *Citrus* sp., serotonergic modulation.

Tanto el ritmo de vida actual como el envejecimiento progresivo de la población han propiciado que los trastornos emocionales y del estado de ánimo tengan un gran impacto social y una elevada prevalencia e incidencia en todo el mundo, con efectos considerables en la salud de las personas y graves consecuencias en el ámbito socioeconómico <sup>(2)</sup>. Así, el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio constituyen unos de los trastornos neuropsiquiátricos con más incidencia en Europa, entre los cuales los trastornos de ansiedad son los más frecuentes, con una tasa de prevalencia a 12 meses del 14%. Hay evidencia de que el porcentaje real de pacientes afectados de síntomas pa-

tológicos de ansiedad podría ser incluso superior al 20%, particularmente debido a que muchos de ellos presentan manifestaciones subsindrómicas y no reúnen todos los criterios necesarios para el diagnóstico de trastorno de ansiedad de acuerdo con la clasificación internacional de enfermedades mentales DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, versión 5), elaborado por la *American Psychiatric Association*, o la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (ICD-10, *International Classification of Diseases*, versión 10). Por este motivo, a veces esta situación no es reconocida en la práctica clínica, lo que propicia que los pacientes no reciban el tratamiento adecuado <sup>(3)</sup>.

Para el tratamiento de estas enfermedades se utilizan fármacos como benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, o antidepresivos tricíclicos, entre otros, los cuales a menudo presentan un riesgo elevado de efectos adversos, tales como dependencia, somnolencia o deterioro cognitivo, en el caso de las benzodiazepinas y ansiedad, náuseas, insomnio o disfunción sexual, en el caso de los antidepresivos. Aunque algunos fármacos más recientes tienen un buen perfil de tolerabilidad, no están exentos de efectos indeseables que pueden interferir en las actividades cotidianas de los pacientes, lo que a menudo determina una baja adherencia al tratamiento.

El uso de los aceites esenciales con el objetivo de mejorar la salud física o mental, o simplemente para conseguir una sensación de bienestar, cuenta con una larga tradición. Ya desde la antigüedad han sido utilizados con estos fines en diferentes civilizaciones y culturas, como los antiguos egipcios, los griegos, los romanos, los persas, en la India o China <sup>(4)</sup>. Su uso ha persistido a lo largo de la historia hasta llegar a nuestros días en que su utilización para combatir la ansiedad, el estrés, la depresión, el insomnio, o simplemente para mejorar el estado de ánimo, la atención o la memoria, está muy extendida. Además del uso con finalidad estrictamente terapéutica, en la actualidad son frecuentes los difusores para aromatizar el ambiente y conseguir beneficios psicológicos en hogares, lugares de trabajo o comercios. Asimismo, con origen en Japón, los baños de bosque ofrecen un servicio de bienestar y salud destinado a la población sana, así como de refuerzo en terapias curativas o paliativas para pacientes con enfermedades de diversa naturaleza. Consisten en caminatas en silencio por bosques acompañadas de ejercicios de relajación y de respiración, inhalando los aromas que emite la vegetación al ambiente <sup>(5)</sup>. En los últimos años se han introducido en



FIGURA 2. *Ocimum basilicum*. Foto: B. Vanaclocha.

otros países asiáticos, América del Norte y Europa. Particularmente, en Cataluña existe un proyecto <sup>(6)</sup> dirigido a crear una red de bosques terapéuticos y a evaluar su eficacia en la mejora de pacientes con diferentes trastornos del SNC, entre otros.

Pero, los aceites esenciales ¿afectan realmente nuestro estado emocional y el estado de ánimo?, ¿interactúan con nuestro SNC?, ¿a través de qué mecanismos?

En los últimos años, varios estudios han demostrado que la estimulación olfativa a través de la inhalación de aceites esenciales desencadena en el hombre una serie de efectos psicofisiológicos que afectan las emociones y el estado de ánimo. La utilización de diferentes modelos experimentales de estrés, ansiedad y depresión ha permitido evidenciar en animales la actividad de varios aceites esenciales en estos trastornos, tanto por vía inhalatoria como por vía oral. Estos estudios, junto con ensayos *in vitro*, han aportado también conocimientos sobre sus mecanismos de acción en el SNC. Asimismo, ya sea por vía oral, inhalatoria o transdérmica en forma de masaje, han evidenciado eficacia clínica en el tratamiento de los trastornos que afectan

el estado de ánimo, con la ventaja frente a los fármacos convencionales que tienen una mejor tolerabilidad y no producen dependencia.

El presente texto pretende reunir la información más relevante en torno a los efectos que provocan los aceites esenciales en nuestro estado emocional y anímico, y dar respuesta a las cuestiones planteadas anteriormente.

## Aceites esenciales

### Características generales

Los aceites esenciales, denominados también esencias o aceites volátiles, son productos de origen vegetal, constituidos por mezclas complejas de compuestos orgánicos volátiles, que generalmente se obtienen por destilación en corriente de vapor de agua. Según la Farmacopea Europea, se admite que los aceites esenciales se puedan obtener también por destilación seca o mediante algún proceso mecánico adecuado que no requiera calentar, como por ejemplo el método de expresión que se usa para la obtención de aceite esencial a partir del pericarpio de frutos cítricos<sup>(7)</sup>.

Por ser volátiles, los aceites esenciales son los responsables del olor de las plantas. Aunque se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal, algunas familias botánicas son particularmente relevantes porque incluyen especies productoras de esencias en rendimientos elevados. Así, por ejemplo, las Lamiáceas, Rutáceas, Apiáceas, Mirtáceas, Lauráceas, o las Pináceas, entre otras. Cualquiera órgano de una planta puede contener aceite esencial. Los compuestos volátiles son producidos y se acumulan en estructuras secretoras especializadas que minimizan el riesgo de autotoxicidad y al mismo tiempo permiten la presencia de niveles elevados de determinados constituyentes en puntos donde su papel defensivo o atractivo puede ser importante<sup>(8)</sup>.

En los vegetales, los aceites esenciales tienen un papel principalmente de tipo ecológico. Intervienen en interacciones planta-animal atrayendo zoopolinizadores y zoodispersores, al tiempo que pueden constituir un mecanismo de defensa frente a animales fitófagos. Participan, también, en fenómenos de alelopatía inhibiendo la germinación y crecimiento de especies competidoras. Algunas veces pueden tener una función en la misma planta, por ejemplo, reduciendo la transpiración cuando hay un exceso de temperatura<sup>(9,10)</sup>.

En cuanto a sus propiedades físico-químicas, las esencias se caracterizan, en general, por ser productos de carácter lipófilo, líquidos a temperatura ambiente, si bien algunos pueden solidificar a baja temperatura (como la esencia de anís), transparentes, incoloros o amarillentos, menos densos que el agua e inflamables, con las debidas excepciones que la naturaleza ofrece. Así, el aceite esencial del capítulo floral de manzanilla común es de color azul intenso debido a la formación de camazuleno durante el proceso de destilación, mientras que los aceites esenciales de clavo y canela tienen una densidad superior a 1. Debido a su carácter lipófilo, se trata de productos solubles en disolventes orgánicos, alcohol y aceites fijos. En cambio, son prácticamente insolubles en agua, aunque alguno de sus componentes más polares (fenoles, etc.), especialmente en caliente, se puede solubilizar de forma parcial comunicándole su olor y sabor.

Los aceites esenciales son productos químicamente complejos. Se trata de mezclas que pueden contener un elevado número de componentes, pudiendo superar fácilmente el centenar de constituyentes. Sólo un bajo número de estos encuentran en porcentaje relativamente elevado, mientras que la mayoría son componentes minoritarios. Según su naturaleza química, se pueden clasificar en moléculas de naturaleza terpénica y moléculas no terpénicas. Las primeras incluyen principalmente monoterpenos y sesquiterpenos, y en menor grado diterpenos, los cuales pueden ser lineales, cíclicos o aromáticos con uno o más anillos en su estructura; todos ellos pueden encontrarse en forma de hidrocarburo u oxigenada y, en este último caso, según su funcionalización, se pueden distinguir alcoholes, fenoles, aldehídos, cetonas, éteres o ésteres, entre otros (FIGURA 3). Los compuestos no terpénicos incluyen moléculas de diferente naturaleza: a) sustancias alifáticas de cadena corta (hidrocarburos, alcoholes, aldehídos, etc.), como por ejemplo el 3-hexenol (denominado alcohol de hojas en el ámbito de la perfumería) el cual da una nota verde al aceite esencial (olor a césped recién cortado), o el 2-hexenol, el cual proporciona una nota afrutada (aroma de frambuesa); b) sustancias con núcleo aromático de peso molecular no muy elevado, principalmente derivados en  $C_6-C_1$  (como por ejemplo, la vanillina) y en  $C_6-C_3$  (fenilpropanoides, como el eugenol o el *trans*-anetol, y cumarinas, como el bergapteno), y c) sustancias con azufre, tales como isotiocianatos y sulfuros, componentes que provienen de la transformación de otras sustancias que no son volátiles: es el caso de los destilados de mostaza y ajo, por ejemplo<sup>(11)</sup>.

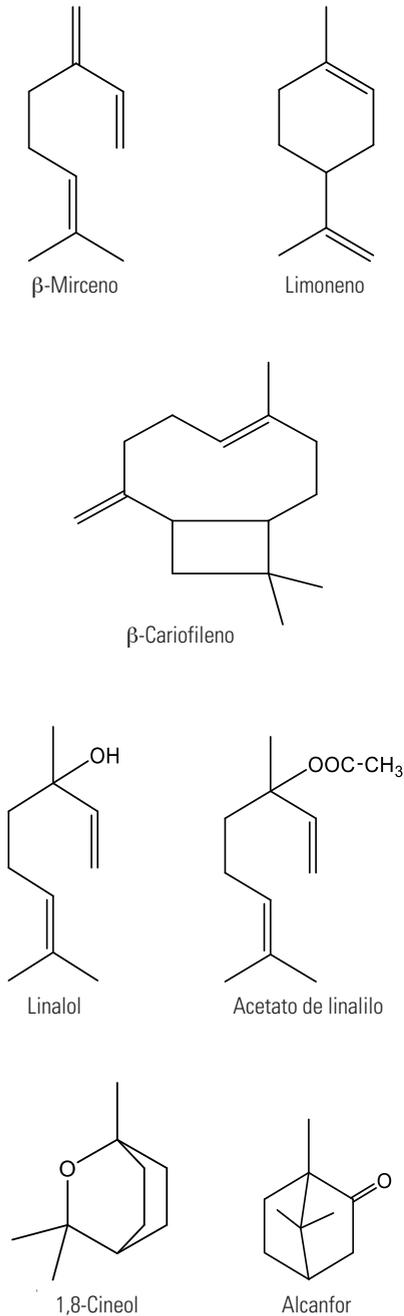


FIGURA 3. Diferentes tipos de constituyentes terpénicos de los aceites esenciales.

La producción de compuestos volátiles por parte de las plantas, el almacenamiento en las estructuras secretoras y su emisión al medio ambiente ha sido objeto de numerosos estudios <sup>(12-15)</sup>. Hasta un 10% del carbono asimilado por las plantas a través de la fotosíntesis es transformado en compuestos orgánicos volátiles. Su biosíntesis tiene lugar en diferentes partes del vegetal y transcurre a través de vías del metabolismo secundario, como las rutas del ácido mevalónico y del fosfato de desoxixilulosa (conocida también como ruta del fosfato de metileritritol) que originan los terpenos <sup>(16)</sup>, o la ruta del ácido siquímico a partir de la cual se forman los fenilpropanoides. La diversidad de estructuras provoca que los compuestos volátiles tengan propiedades fisicoquímicas muy diferentes, las cuales determinan en último término su emisión al ambiente. Efectivamente, la emisión de volátiles por parte de los vegetales, aunque puede tener una función protectora (de defensa) o de comunicación (para atraer polinizadores, por ejemplo), dependerá de la mayor o menor volatilidad, lipofilia, capacidad de difusión, etc. de cada molécula <sup>(17-19)</sup>.

Durante mucho tiempo se ha dado por hecho que los componentes de los aceites esenciales atraviesan las membranas de las células vegetales por difusión pasiva debido a su carácter lipófilo. Sin embargo, recientemente, se ha evidenciado que para que tenga lugar la difusión serían necesarias concentraciones muy elevadas de estos productos, en el interior de las células y en las mismas membranas, que resultarían tóxicas y causarían alteraciones en la estructura de estas últimas con la consiguiente pérdida de contenidos celulares <sup>(20)</sup>. Este hecho ha conducido a Adebisin *et al.* <sup>(21)</sup> a demostrar que en flores de petunias (*Petunia hybrida cv. Mitchell*) la emisión de compuestos volátiles es facilitada por transporte activo a través de la membrana plasmática gracias a la proteína PhABCG1 (*Petunia hybrida adenosine triphosphate-binding cassette (ABC) transporter, subfamily G member 1*). La inhibición de la expresión génica de este transportador provoca una reducción en la emisión de volátiles florales superior al 50%. Por otra parte, el transporte activo permite exportar volátiles al exterior de la planta a mayor velocidad que la difusión pasiva y puede prevenir la acumulación tóxica en el interior de las células vegetales. Dada la complejidad de composición de los aromas de las plantas, quedan todavía nuevas cuestiones para responder: ¿qué especificidad tienen estos transportadores?, ¿cuántos tipos de transportadores existen?, o ¿qué papel desempeñan en la regulación de la emisión de volátiles? <sup>(22)</sup>.

## Polimorfismo químico

El polimorfismo químico de las plantas medicinales es conocido desde hace muchos años. Tschirch <sup>(23)</sup> introdujo el concepto de *variedad fisiológica* para explicar la variabilidad de constituyentes activos dentro de un mismo taxón. Particularmente, las plantas aromáticas constituyen un buen ejemplo de este fenómeno. Los aceites esenciales son un grupo de principios activos con una elevada variabilidad de composición, tanto a nivel de familia o de género, como también a nivel infraespecífico. En este último caso, las diferencias de composición pueden aparecer entre poblaciones de un mismo taxón o incluso entre individuos de una misma población. Ya en 1975, Tétényi <sup>(24)</sup> estimó que 360 especies, pertenecientes a 36 familias, experimentaban variabilidad de composición de su aceite esencial. Desde entonces, han sido muy numerosos los trabajos publicados al respecto, y es tanta la información disponible en la actualidad que ha conducido a Kumari *et al.* <sup>(25)</sup> a crear una base de datos (EssOilDB) sobre composición y variabilidad de los aceites esenciales. Esta base reúne más de 120.000 registros de perfiles de composición recogidos a partir de más de 40 revistas científicas, con datos de más de 1.600 especies, subespecies o variedades, que representan 92 familias de plantas distribuidas en diversas zonas geográficas de todo el mundo.

Dentro de una misma especie, el polimorfismo químico puede deberse simplemente a las condiciones ambientales, a la parte de la planta considerada y su estadio de desarrollo, o a una variabilidad genética individual. Efectivamente, tanto el rendimiento en aceite esencial de una planta como la biosíntesis de sus constituyentes se pueden ver afectados de forma importante por diferentes factores, algunos intrínsecos en la misma planta y otros de carácter fisiológico o ecológico <sup>(8,26-28)</sup>.

Así, por lo que se refiere a los factores fisiológicos, la composición del aceite esencial de una especie puede variar según sea el órgano considerado, el tipo de elementos secretores, el estadio de desarrollo, el ciclo de actividad de los polinizadores o la estación del año, entre otros. El aceite esencial de una planta también puede experimentar fluctuaciones en su composición debido a factores ambientales y geográficos, ya sean relativos al clima, a las características del suelo (factores edáficos), a la altitud, al uso de fertilizantes, o a posibles enfermedades o plagas.

La variabilidad genética individual a menudo es la causa de las diferencias de composición que aparecen a nivel infraespecífico, diferencias que en este caso suelen ser



FIGURA 4. *Lavandula angustifolia*. Foto: S. Cañigueral.

más importantes que las ocasionadas por los otros factores <sup>(29)</sup>. La existencia de diferentes caracteres genéticos dentro de una misma especie ha conducido al concepto de *quimiotipos*: individuos de una misma especie vegetal que aun mostrando prácticamente el mismo fenotipo tienen diferente dotación genética. En el caso de las plantas aromáticas, esto determina que produzcan aceite esencial de diferente composición, generalmente caracterizado por diferentes componentes mayoritarios. La utilización de técnicas PCR (*Polimerase Chain Reaction*), como RAPD (*Random Amplified Polymorphic DNA*), ha permitido relacionar el polimorfismo químico de muchas plantas aromáticas con el polimorfismo genético <sup>(30-33)</sup>. Dado que a veces los ecotipos de una misma especie que crecen en diferentes áreas geográficas han sido identificados como diferentes genotipos, se ha sugerido que la exposición de una planta durante un largo periodo de tiempo a diferentes factores exógenos podría conducir a una modificación genética <sup>(27)</sup>.

Las Lamiáceas constituyen una de las familias de plantas en las que está más extendido el polimorfismo químico de los aceites esenciales a nivel infraespecífico. *Ocimum basilicum* L. (albahaca), *Thymus vulgaris* L. (tomillo), *Satureja hortensis* L. (ajedrea), *Origanum majorana* L. (mejorana) y *Rosmarinus officinalis* L. (romero) son algunos ejemplos de interés comercial importante <sup>(34,35)</sup>.

Precisamente, el género *Thymus*, al que hemos dedicado parte de nuestros trabajos de investigación, es uno de los que ha sido más estudiado desde este punto de vista. *T. vulgaris*, especie del Mediterráneo latino distribuida desde el oeste de la Península Itálica al este de la Península Ibérica, pasando por el sur de Francia, fue la primera de la que se describió la existencia de 7 quimiotipos <sup>(36,37)</sup>. En estudios posteriores realizados en nuestro grupo hemos tenido ocasión de evaluar el polimorfismo químico de otros taxones ibéricos de tomillos. Los resultados obtenidos, junto con los aportados por otros grupos, muestran que las especies endémicas del sureste de la Península Ibérica son químicamente bastante homogéneas, en particular en lo que se refiere a monoterpenos, los cuales constituyen la fracción mayoritaria del aceite esencial. Así, por ejemplo: *T. antoninae* Rouy et Coincy y *T. funkii* Coss. no presentan variabilidad química, mientras que en *T. moroderi* Pau ex Martínez se aprecian sólo pequeñas variaciones en cuanto a la composición en sesquiterpenos <sup>(38,39)</sup>. *T. caespititius* Brot. o *T. mastichina* (L.) L. ssp. *donyanae* R. Morales, provenientes de Portugal, tampoco han evidenciado polimorfismo químico <sup>(40,41)</sup>. En cambio, otras especies, tales como: *T. albicans* Hoffmans. et Link., *T. camphoratus* Hoffmans. et Link., *T. carnosus* Boiss., *T. lotocephalus* Willk., *T. mastichina* (L.) L. ssp. *mastichina*, *T. villosus* ssp. *lusitanicus* (Boiss.) Coutinho, o *T. villosus* L. ssp. *villosus* de Portugal y *T. willkomii* Ronniger del sur de Cataluña manifiestan un cierto grado de variabilidad habiéndose descrito entre 3 y 5 tipos químicos diferentes en cada una de ellas <sup>(41-47)</sup>. En la mayoría de casos, las diferencias entre los tipos de aceite esencial se deben a variaciones en la composición monoterpénica. Probablemente, el número de quimiotipos que presenta una determinada especie aumenta con su expansión y la adaptación a una mayor variedad de ambientes ecológicos. Así, en el caso de *T. praecox* Opiz ssp. *arcticus* (E. Durand) Jalas se han llegado a describir hasta 17 tipos químicos diferentes repartidos por Groenlandia, Islandia, Noruega, Escocia, Irlanda y sur de Inglaterra <sup>(48)</sup>.

## Calidad

Los aceites esenciales son ampliamente utilizados en todo el mundo con diferentes finalidades y su comercio está en constante crecimiento debido a la elevada demanda que tienen en muchos ámbitos: farmacéutico, alimentario, cosmético, detergentes, etc. Cerca de 300 aceites esenciales se encuentran comercializados en el mundo con un valor de mercado que en 2013 se estimó superior a los 1.000 millones de dólares <sup>(49)</sup>. El elevado precio que tienen muchos aceites esenciales ha propiciado que a veces se produzcan adulteraciones, ya sea por adición de compuestos sintéticos, de aceites fijos vegetales o minerales, de disolventes, o incluso de otros aceites esenciales <sup>(50)</sup>.

Por otra parte, los componentes de los aceites esenciales una vez aislados de su medio natural, la planta, si no se almacenan en condiciones adecuadas, son especialmente susceptibles de sufrir alteraciones químicas, tales como reacciones de oxidación, isomerización, polimerización, deshidrogenación, etc. que conducen a una pérdida de calidad más o menos importante. Esta pérdida se traduce principalmente en alteraciones organolépticas: pueden desarrollarse olores desagradables o irritantes o cambios de coloración, y en cambios de la viscosidad (resinificación). A veces estas transformaciones químicas pueden incluso ser la causa de reacciones de hipersensibilidad cutánea <sup>(51)</sup>.

Estos hechos, junto con la complejidad de composición de los aceites esenciales y la variabilidad a que están sujetos, hacen necesario un control de calidad que garantice su autenticidad, así como su eficacia y seguridad de uso. Por este motivo, diversas instituciones y organizaciones internacionales han elaborado monografías donde se establecen las especificaciones de calidad que deben cumplir los diferentes aceites esenciales. Así, por ejemplo, son especialmente relevantes las monografías de la Farmacopea Europea y de la *International Standard Organization* (ISO).

La evaluación de la calidad de los aceites esenciales incluye diferentes tipos de determinaciones: desde la evaluación sensorial, muy común en el ámbito de la perfumería, a la determinación de parámetros físicos (índice de refracción, poder rotatorio, densidad relativa, solubilidad en alcohol) o químicos (agua, ésteres extraños, etc.) y el análisis cromatográfico. Este último puede ir dirigido a la obtención del perfil cromatográfico de la esencia, ya sea por cromatografía en capa fina clásica o de alta resolución (HPTLC) o por cromatografía de gases (GC-FID) con la determinación del contenido relativo en sus diferentes constituyentes (GC-FID) <sup>(7)</sup>.

Por otra parte, la cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas (GC-MS) constituye hoy en día una herramienta imprescindible para la correcta identificación de los componentes de un aceite esencial. El espectro de masas junto con los índices de retención (como los índices de Kovats u otros) proporcionan valiosa información sobre la identidad de cada pico cromatográfico. La utilización de otras técnicas complementarias, tales como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -RMN) o la cromatografía de gases acoplada a la espectroscopía infrarroja por transformadas de Fourier (GC-FTIR), es también de gran ayuda para la identificación inequívoca de los constituyentes de los aceites esenciales <sup>(52-55)</sup>.

### Aspectos farmacológicos generales

Dentro del ámbito de la fitoterapia, la utilización de los aceites esenciales, ya sea para prevenir o curar enfermedades o para el mantenimiento de la salud y el bienestar se conoce con el nombre de *aromaterapia*, término que fue introducido por primera vez por René-Maurice Gatefossé en 1936. Actualmente, los principales campos de aplicación de los aceites esenciales en terapéutica son las afecciones del aparato respiratorio y del tracto digestivo, los trastornos del sistema nervioso central, las afecciones reumáticas y el dolor muscular, y las enfermedades de piel y mucosas.

#### - Acciones farmacológicas

Los aceites esenciales, por ser mezclas complejas, dada la diversidad de estructuras de sus constituyentes y la variabilidad de composición, pueden tener actividades farmacológicas muy diversas, las cuales, al menos en parte, están condicionadas por su carácter más o menos lipófilo.

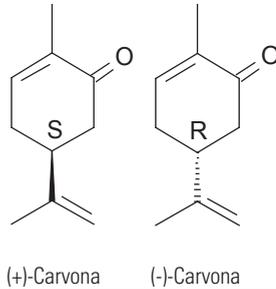
En el ámbito preclínico, son incontables los estudios desarrollados con diferentes modelos celulares y animales que han permitido describir numerosas actividades: antibacteriana, antifúngica, antiviral, expectorante, espasmolítica, carminativa, colerética y/o colagoga, sedante o estimulante del sistema nervioso central, analgésica, antiinflamatoria, antioxidante, antiparasitaria, etc. Los mecanismos de acción que intervienen, pueden ser muy diversos.

Una de las principales dianas de actuación es la membrana citoplasmática: muchos fenoles, alcoholes y aldehídos alteran su estructura y provocan un aumento de la permeabilidad y pérdida de contenido celular. Asimismo, aunque muchos aceites esenciales han demostrado propiedades antioxidantes, algunos pueden actuar también

como prooxidantes afectando membranas internas y orgánulos (como mitocondrias) de células eucariotas, y pueden comprometer su supervivencia. Estos mecanismos son los responsables de que, aunque no sean mutagénicos, provoquen efecto citotóxico frente a una diversidad de microorganismos patógenos: bacterias, virus, hongos, etc. <sup>(56, 57)</sup>. Por otra parte, los componentes de los aceites esenciales pueden actuar también sobre receptores de neurotransmisores, modificar la actividad de canales iónicos, actuar como activadores o inhibidores enzimáticos, estimular la secreción de enzimas digestivos, o modular la expresión de mediadores leucocitarios y de factores de crecimiento, entre otros <sup>(58, 59)</sup>.

Es importante el hecho de que entre los componentes de un mismo aceite esencial se pueden dar fenómenos de sinergia y/o de antagonismo, de manera que la actividad final será el resultado de la interacción entre los diferentes constituyentes. Aunque es evidente que los que se encuentran en mayor porcentaje son los que determinan las actividades más importantes de una esencia, los componentes minoritarios tienen un importante papel como coadyuvantes: contribuyen a definir la mayor o menor lipofilia, la capacidad de fijación a las membranas celulares y la penetración y distribución celulares <sup>(60)</sup>.

Muchos de los componentes de los aceites esenciales pueden tener uno o más carbonos asimétricos con actividad óptica, determinando la existencia de enantiómeros, los cuales se distribuyen en la naturaleza de forma característica. Estos compuestos quirales tienen, a menudo, actividades farmacológicas y aromas distintos. Así, por ejemplo, la (+)-carvona, con olor característico de alcaravea (fruto de *Carum carvi* L.), tiene un efecto estimulante sobre el SNC, mientras que la (-)-carvona, de olor fresco mentolado y principal constituyente del aceite esencial de la hoja de *Mentha spicata* L., provoca un efecto sedante (FIGURA 5). También, la farmacocinética es diferente entre los dos compuestos quirales: la vida media plasmática de la (+)-carvona es superior a la de su isómero óptico, el cual es metabolizado más rápidamente <sup>(61)</sup>. Borneol e isborneol, dos alcoholes monoterpénicos con diferente orientación espacial del grupo hidroxilo, muestran efectos muy diferentes sobre la motilidad en ratones: mientras que el primero prácticamente no influye en el comportamiento de los animales, el isborneol incrementa la motilidad de forma importante <sup>(62)</sup>.



	(+)-Carvona	(-)-Carvona
<b>Olor</b>	alcaravea	menta fresca
<b>Actividad sobre SNC</b>	estimulante	sedante

FIGURA 5. Características de los enantiómeros de la carvona.

- Seguridad

La utilización adecuada de los aceites esenciales de acuerdo con las recomendaciones de las monografías de seguridad y eficacia, tanto de la EMA (*European Medicines Agency*) como de ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) o la OMS (Organización Mundial de la Salud), garantiza que la mayoría estén desprovistos de efectos tóxicos, salvo algunas reacciones de hipersensibilidad o irritación de la mucosa gastrointestinal en determinados casos. Sin embargo, algunos de ellos o de sus constituyentes a veces pueden ser tóxicos, especialmente cuando se administran por vía oral. Así, unas de las esencias más tóxicas por vía oral son la de hoja de boldo (*Peumus boldus* Molina), con una DL<sub>50</sub> en rata de 130 mg/kg, debido a su componente ascáridol que provoca efectos tanto en el tracto digestivo como en el SNC, la de menta póleo (hoja de *Mentha pulegium* L.) con una DL<sub>50</sub> en rata de 400 mg/kg, debido a la presencia mayoritaria de pulegona, potencialmente hepatotóxica, o la de ajeno (hoja de *Artemisia absinthium* L.), con una DL<sub>50</sub> en rata de 960 mg/kg, debido a la tuyona, potente convulsionante. Aunque se trata de drogas de uso habitual en terapéutica, se recomienda usarlas en forma de preparado acuoso, como la infusión, en la que prácticamente no se encuentran los componentes lipófilos del aceite esencial. En cambio, se desaconseja administrar ya sea el aceite esencial o los extractos alcohólicos o hidroalcohólicos, ya que el alcohol favorece la solubilización de sus constituyentes. Una buena parte de las intoxicaciones con aceites esenciales se producen en niños, a menudo en edades de 1 a 3 años. En EE.UU., por ejemplo, aproximadamente el 75% de los casos son en niños de hasta 6 años, a menudo provocados por ingestión accidental.

Por vía tópica algunos aceites esenciales pueden provocar reacciones de fotosensibilidad (como el de bergamota) o dermatitis de contacto (como el de melaleuca o árbol del té australiano), especialmente si se usan sin diluir <sup>(63)</sup>.

Así pues, la mayoría de intoxicaciones producidas con aceites esenciales son debidas a una utilización incorrecta: hay que respetar la indicación terapéutica, utilizar el vehículo y la forma galénica adecuados, la vía de administración, la dosis y la frecuencia de uso recomendadas, y no hacer un uso abusivo, aprovechando que a menudo tienen aroma agradable, buscando un efecto más potente y rápido.

Por otra parte, aunque para la mayoría de aceites esenciales y constituyentes se conoce la toxicidad aguda, también es cierto que, hoy por hoy, no se conocen bien sus posibles efectos tóxicos tras exposición repetida, ni tan sólo a pequeñas dosis, los cuales no se pueden despreciar.

- Interacciones

Es difícil predecir el grado de interacción de los aceites esenciales con otros fármacos dada su complejidad química y la diversidad de mecanismos que pueden estar implicados: competencia por los puntos de unión a proteínas plasmáticas, tejidos, o receptores específicos de membrana, cambios en la composición de la microbiota intestinal o en la motilidad intestinal, inducción o inhibición de enzimas metabólicas, por ejemplo. Para la mayoría de aceites esenciales la información disponible es escasa, aunque las interacciones farmacocinéticas son bastante comunes. Efectivamente, algunos componentes de los aceites esenciales pueden aumentar o disminuir la actividad de los enzimas responsables del metabolismo de otros fármacos, especialmente los del grupo CYP<sub>450</sub>, lo cual puede provocar cambios en sus niveles plasmáticos y reducir su eficacia o incrementar sus efectos adversos <sup>(63)</sup>.

- Farmacocinética

Los aceites esenciales se administran principalmente por vía oral (en gotas o en cápsulas), por vía tópica principalmente transdérmica (en forma de cremas, pomadas, ungüentos, linimentos, geles o baños), o por inhalación con difusores o en gotas. Si bien sus características farmacocinéticas han sido bastante estudiadas en animales, los conocimientos de que disponemos hoy en día en humanos son aún limitados, teniendo en cuenta los múltiples ingredientes de los aceites esenciales <sup>(64)</sup>. En general, se absorben rápidamente tras administración oral, pulmonar o dérmica y pasan a la circulación sanguínea a través de la cual llegarán a los diferentes órganos.



FIGURA 6. *Rosmarinus officinalis*. Foto: S. Cañigueral.

El peso molecular pequeño y la solubilidad en medios lipófilos/acuosos determinan que la mayoría de los componentes de los aceites esenciales, después de aplicación tópica, por ejemplo en forma de masaje sobre la piel, sean capaces de atravesar el estrato córneo, llegar a la dermis y de allí pasar a la circulación sanguínea. La absorción por esta vía es más rápida, en general, si los aceites esenciales se encuentran formulados en un medio semiacuoso, como una emulsión o incluso un gel, que si están disueltos en aceites vegetales. El carácter lipófilo de estos últimos determina que, en este caso, los componentes del aceite esencial tengan más afinidad por el vehículo que por la piel. Sin embargo, el grado de hidratación y la temperatura de la piel, así como la aplicación en forma de masaje facilitan su absorción. Por otra parte, muchos constituyentes de aceites esenciales son capaces de interactuar con los componentes lipídicos del estrato córneo reduciendo su función de barrera, haciéndolos ligeramente más hidrófilos y facilitando su propio paso hacia la dermis. Debido a esto, algunos terpenos, como el 1,8-cineol, pueden incrementar notablemente el transporte de otros fármacos a través de la piel y facilitar su absorción.

La vía inhalatoria es útil especialmente cuando se requiere una acción local sobre las vías respiratorias, por ejemplo: antibacteriana o antiinflamatoria. Las sustancias inhaladas, una vez llegan a los alvéolos pulmonares, pueden pasar también a la sangre y distribuirse por el organismo. Por esta vía, la dosificación es difícil de estimar debido a la dificultad de controlar las proporciones de los constituyentes evaporados los aceites esenciales que son inhalados. No obstante, en cuanto a la seguridad de uso, esta vía de administración conlleva un nivel de riesgo muy bajo para la mayoría de la gente: en un recinto pequeño y cerrado, y considerando un 100% de evaporación, es poco probable que la concentración de cualquier aceite esencial o constituyente alcance un nivel peligroso, ya sea usado en forma de nebulizador o de masaje. Asimismo, como se comentará más adelante, el epitelio olfatorio también tiene un papel importante en la absorción de los compuestos volátiles.

Unas de las ventajas de la administración oral son la mayor precisión de dosis y la biodisponibilidad de los diferentes constituyentes del aceite esencial, la cual a menudo es superior que por vía transdérmica; sin embargo, por vía oral la velocidad de absorción suele ser más lenta y los niveles plasmáticos que se alcanzan son más bajos. Por el contrario, entre los riesgos que puede conllevar la administración oral se incluyen la intoxicación por sobredosis, las interacciones con otros fármacos y la irritación de la mucosa gastrointestinal, más sensible que la piel. Para evitar este último inconveniente, es importante que la esencia esté bien dispersada o disuelta en un vehículo adecuado antes de ser ingerida. Así, se recomienda la administración en cápsulas, disuelta en un medio lipófilo como un aceite vegetal, o en gotas en un medio hidroalcohólico. De esta forma se favorece también la absorción, aunque se ha descrito que una elevada viscosidad del medio, como es el caso de los aceites vegetales, puede retardar la absorción<sup>(63)</sup>.

La mayoría de los componentes de los aceites esenciales son metabolizados rápidamente y eliminados del organismo principalmente por vía renal en forma conjugada, como glucurónidos o sulfatos, y en menor grado son excretados con las heces, por vía respiratoria a través de los pulmones, o a través de la piel. Después de administración oral, compuestos tales como el mentol, timol, carvacrol, limoneno o eugenol, se pueden detectar en forma de sulfato y de glucurónido en orina y en plasma. El rápido metabolismo y la vida media corta hace pensar que tienen un riesgo mínimo de acumulación en el organismo, cualquiera que sea la vía de administración, siempre que se respeten las

dosis recomendadas <sup>(65,66)</sup>. En el caso de la administración oral, hay que considerar que el medio ácido gástrico puede favorecer transposiciones moleculares, especialmente en el caso de alcoholes monoterpénicos (linalol, geraniol, nerol), y que, en el intestino, la microbiota, ya sea saprofita o patógena, también puede catalizar reacciones diversas, por ejemplo de oxidación del  $\alpha$ -pineno a  $\alpha$ -terpineol <sup>(58)</sup>. En algunos casos, el metabolismo puede transformar en productos tóxicos algunos constituyentes de los aceites esenciales que estaban desprovistos de toxicidad. Por ejemplo, los derivados fenilpropanoides safrol o estragol son potencialmente carcinógenos y la (+)-pulegona potencialmente hepatotóxica.

### Efectos de los aceites esenciales sobre el estado de ánimo

Los efectos de un aceite esencial sobre el estado de ánimo pueden ser prácticamente instantáneos y son el resultado de una actuación tanto directa como indirecta en el SNC. Actualmente, se sabe que los efectos de los aceites esenciales sobre el SNC dependen tanto de su mayor o menor absorción una vez administrados y de la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (FIGURA 7), como también de la percepción del olor; incluso el hecho de pensar en un olor puede provocar un efecto similar al del mismo olor. De este modo, los componentes de los aceites esenciales llegan a zonas específicas del cerebro donde interactuarán con diferentes tipos de receptores (colinérgicos, gabaérgicos, glutamatérgicos), canales iónicos ( $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ) y enzimas (acetilcolinesterasa, adenilato ciclasa), y producirán una variedad de actividades farmacológicas y efectos de tipo psicológico. Numerosos estudios han demostrado que los estímulos olfatorios pueden desencadenar tanto emociones positivas como negativas, modular el estado de ánimo y el comportamiento, así como la función cognitiva <sup>(67,68)</sup>.

Los conocimientos actuales relativos a los efectos de los aceites esenciales sobre el estado emocional y el estado de ánimo junto con los avances en el ámbito de la interacción persona-ordenador (IPO) han conducido a un grupo del *Massachusetts Institute of Technology* al diseño de una innovadora interfaz olfativa (*Essence*) con el fin de que influya de manera inconsciente en el estado de ánimo y el rendimiento cognitivo del usuario. Se trata de un dispositivo en forma de collar que contiene el aceite esencial y controla de manera automática su liberación según la tarea que esté haciendo el usuario o sus datos fisiológicos <sup>(69)</sup>.

El olfato es el sistema sensorial humano más primitivo, desde el punto de vista evolutivo, y el sentido que tenemos más desarrollado al nacer. Además, las neuronas olfatorias son las únicas que comunican directamente el SNC con el medio externo y pueden constituir una vía de entrada de sustancias al cerebro.

### Absorción por vía nasal

Cuando los aceites esenciales se administran por inhalación por vía nasal, sus componentes pueden llegar al cerebro a través de diferentes vías (FIGURA 7):

- Absorción a través de la mucosa respiratoria de la cavidad nasal, que está altamente vascularizada, y subsiguiente paso a la circulación sanguínea, desde donde serán conducidos al cerebro tras atravesar la barrera hematoencefálica.
- Absorción a través de la región olfatoria y posterior paso al líquido cefalorraquídeo y al cerebro. En este caso, deben atravesar el epitelio olfatorio, localizado en la zona superior de la cavidad nasal. Este paso puede tener lugar a través de un mecanismo extraneuronal, ya sea por difusión pasiva o por transporte activo a través del epitelio olfatorio, o mediante un mecanismo intraneuronal a través del nervio olfatorio o del nervio trigémino. En este último caso, el compuesto penetra en el interior de la neurona (por pinocitosis) y es conducido a través del axón hasta el bulbo olfatorio. La velocidad y proporción en que los diferentes compuestos volátiles son transportados dependen de diversos factores, tales como su mayor o menor grado de lipofilia y el peso molecular, o la presencia de mucosidad en la cavidad nasal y el flujo de aire inhalado. Así, la absorción por mecanismos extraneuronales suele ser muy rápida (unos 10 minutos), especialmente para las moléculas de bajo peso molecular que circulan rápidamente por los espacios intercelulares del epitelio nasal y alcanzan el cerebro en pocos minutos, mientras que la absorción por vía intraneuronal es un mecanismo lento que puede prolongarse hasta 24 horas o más <sup>(70,71)</sup>. La absorción a través del epitelio olfatorio permite el acceso directo de fármacos al SNC, sin necesidad de atravesar la barrera hematoencefálica, al tiempo que se minimizan sus efectos a nivel sistémico. La administración de fármacos directamente al cerebro por vía intranasal fue propuesta por primera vez por Frey en 1989, y tiene interés para el tratamiento de diversos trastornos cerebrales, tales como ansiedad, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia <sup>(72,73)</sup>.

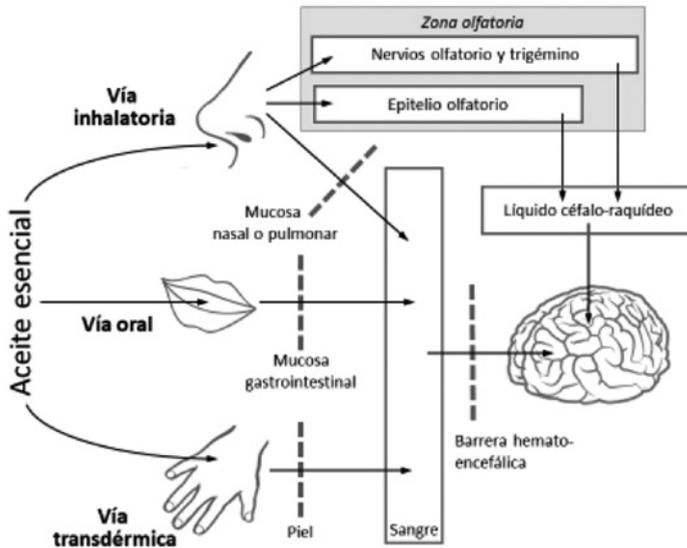


FIGURA 7. Vías de absorción de los aceites esenciales hacia el cerebro.

Recientemente, Satou *et al.* <sup>(74)</sup> han determinado las concentraciones en cerebro de ratón de algunos monoterpenos de aceites esenciales ( $\alpha$ -pineno, limoneno, linalol y 1,8-cineol) después de su administración por inhalación y por vía intraperitoneal (i.p.). El  $\alpha$ -pineno (un hidrocarburo monoterpénico bicíclico) alcanza la concentración máxima en el cerebro ( $98 \pm 11 \mu\text{g/g}$ ) después de 30 minutos de inhalación, mientras que en el caso del limoneno (hidrocarburo monoterpénico monocíclico) y del linalol (alcohol monoterpénico) la concentración máxima aparece a los 90 minutos ( $53 \pm 13 \mu\text{g/g}$  y  $2,2 \pm 0,5 \mu\text{g/g}$ , respectivamente), siendo para el linalol muy inferior a la de los otros dos monoterpenos. En los tres casos las concentraciones cerebrales disminuyen rápidamente al cesar la inhalación. A pesar de la baja concentración alcanzada por el linalol, es bien conocida su actividad sedante y ansiolítica por vía inhalatoria, lo cual hace pensar que incluso pequeñas concentraciones de linalol son capaces de ejercer efectos sobre el cerebro. Después de administración i.p., el  $\alpha$ -pineno apenas se detectó en el cerebro, mientras que los niveles de limoneno y linalol fueron muy bajos, lo que indica que en el caso de estos tres componentes la vía inhalatoria resulta más eficaz. En cambio, el 1,8-cineol (éter monoterpénico), alcanza el cerebro tanto por inhalación ( $76 \pm 12 \mu\text{g/g}$ , que se mantiene en el tiempo), como principalmente por vía i.p. ( $211 \pm 43 \mu\text{g/g}$ ).

### Relevancia del sistema olfatorio

Aunque el sentido del olfato ha sido considerado con menos interés que otros sentidos como, por ejemplo, la vista o la audición, tiene un importante papel en nuestra vida cotidiana, con importantes implicaciones en situaciones de peligro o en comportamientos o actitudes sociales y emocionales, a la vez que nos permite revivir y recordar experiencias anteriores <sup>(75,76)</sup>.

Si bien en el hombre el olfato es menos importante que en otras especies, la estructura de su sistema olfativo es extremadamente sofisticada. La función olfatoria involucra una compleja y extensa red neuronal, distribuida por diferentes áreas corticales y subcorticales del cerebro, que en los últimos años se ha podido describir con bastante precisión gracias a la utilización de técnicas avanzadas de tractografía basadas en la reconstrucción tridimensional de las conexiones neurales a través de imágenes por resonancia magnética <sup>(77)</sup>.

El sistema olfatorio humano es capaz de detectar y diferenciar miles de compuestos volátiles. Particularmente, en la actualidad se sabe que el hombre puede discriminar más de un trillón de estímulos olfativos, mientras que, en contraposición, sólo es capaz de distinguir entre 2,3 y 7,5 millones de colores y cerca de 340.000 tonalidades diferentes de sonidos <sup>(78)</sup>. Es capaz, incluso, de reconocer el

olor de moléculas con estructuras químicas muy próximas, incluso de diferentes enantiómeros, como la (+)-carvona y la (-)-carvona, características del aroma de alcaravea y de hoja de hierbabuena, respectivamente, o el (+)-linalol y el (-)-linalol característicos del aceite esencial de *petitgrain* (hoja de *Citrus aurantium* L. sp. *aurantium*) y de lavanda (sumidad florida de *Lavandula angustifolia* Mill.), respectivamente. La elevada sensibilidad y especificidad del sistema olfatorio viene determinada por los receptores del olfato (RO) localizados en el epitelio olfatorio. En los mamíferos, los genes que codifican los RO representan aproximadamente el 3% del genoma (900-1.400 genes), y constituyen la familia más amplia de genes conocida. Aunque en el hombre alrededor del 50% de estos genes han evolucionado a pseudogenes, se ha descrito una importante diversidad genética, lo que sugiere que cada individuo cuenta con un repertorio de RO altamente personalizado, y apoya la idea de «diferentes narices en diferentes personas». De este modo, la percepción de los olores varía mucho entre diferentes individuos, tanto con respecto a la agudeza olfativa como a la capacidad para percibir aromas específicos <sup>(79-81)</sup>.

La percepción de un olor comprende información muy diversa, relacionada con:

- su identificación y reconocimiento.
- sus características: afrutado, herbáceo, fresco, especiado, etc.
- el grado de intensidad o fuerza del olor: depende de su concentración en el aire.
- la aceptabilidad o tono hedónico: grado de satisfacción o disgusto que provoca.

Los olores son capaces de activar todas las regiones emocionales del cerebro: esto es debido a la interconexión de las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento de ambas sensaciones, siendo el sistema límbico, y especialmente la amígdala, el centro integrador para excelencia.

La percepción de un olor se inicia con la activación de los RO. Cuando las moléculas volátiles, componentes de los aceites esenciales, penetran en la cavidad nasal llegan al epitelio olfatorio, situado en la parte más alta de la fosa nasal debajo de la lámina cribosa, donde interaccionan con los RO. Estos son receptores acoplados a proteínas G que se localizan en los cilios de las neuronas olfativas bipolares, de las que nuestro organismo cuenta con millones; cada neurona tiene 10-12 cilios que se sitúan en la capa mucosa que recubre el epitelio olfatorio. Las neuronas ol-

fativas están en constante renovación (su vida media en ratones es de unos 40 días) y son regularmente sustituidas gracias a las células madre basales. En el hombre existen entre 500-750 tipos de RO, desde los que el estímulo es transmitido a través de las neuronas olfativas hacia los glomérulos del bulbo olfatorio del cerebro. Cada neurona olfatoria expresa un solo tipo de receptor olfatorio. Aunque algunos receptores son altamente específicos para determinadas moléculas, en general, un mismo receptor puede reconocer diferentes moléculas estructuralmente relacionadas y, a su vez, una misma molécula puede ser reconocida por múltiples receptores. Además, la respuesta de un determinado receptor es diferente según sea la concentración de la molécula volátil: en general, responde a más olores a elevada concentración que a baja concentración. De este modo, la información, tanto en lo que se refiere a identidad como a concentración, es codificada por la activación de los RO. Los axones de las neuronas que expresan el mismo tipo de receptor convergen en los mismos glomérulos del bulbo olfatorio, donde se genera la primera respuesta como consecuencia de la combinación de los receptores activados. Estos glomérulos son unos conglomerados donde concurren los axones de las neuronas olfativas y las dendritas de las células mitrales, los axones de las cuales se proyectan hacia áreas cerebrales superiores: la corteza piriforme, la corteza entorrínica, el hipocampo y la amígdala, que están interconectadas entre ellas <sup>(82)</sup>. La principal función de la corteza piriforme es discernir olores de diferentes categorías, particularmente la corteza anterior está relacionada con la identificación de olores, mientras que la posterior se relaciona con la categorización de los olores. Desde la corteza piriforme, la información se transmite, ya sea directamente o a través del tálamo, hacia la corteza orbitofrontal, que es la principal región del neocórtex implicada en procesar la información olfatoria <sup>(75,77)</sup>.

Adicionalmente, se ha descrito que la respuesta a los estímulos odoríferos puede estar modulada a nivel periférico por efecto paracrino debido a las células microvillares y las células sustentaculares, las cuales se distribuyen por el epitelio olfatorio y liberan agentes moduladores de las neuronas olfativas, como neurotransmisores, neuropéptidos, nucleótidos u hormonas. También la vascularización, las neuronas del sistema trigémino o la inervación simpática y parasimpática del epitelio olfatorio contribuyen de forma importante a la modulación periférica de la respuesta odorífera <sup>(83)</sup>.



FIGURA 8. *Thymus vulgaris*. Foto: S. Cañiguera.

Una de las características principales del sistema olfativo es la ausencia de conexiones primarias con el tálamo, ya que los axones de las neuronas del bulbo olfatorio se proyectan directamente hacia la corteza olfatoria primaria. Así pues, a diferencia de lo que ocurre en el resto de sentidos, el estímulo olfativo accede directamente a la corteza primaria y al sistema límbico, en particular la amígdala y el hipocampo, y genera una respuesta inmediata tanto en la percepción del olor como emocionalmente. De este modo, un olor, según sea percibido como agradable o desagradable y sea relacionado con alguna experiencia anterior, puede afectar también el control hipotalámico de hormonas y neurotransmisores<sup>(68)</sup>.

Otra característica importante consiste en la naturaleza ipsilateral de las proyecciones olfativas, desde la periferia nasal hasta la corteza olfatoria primaria, en contraposición a los sistemas visuales o auditivos, en los cuales la información proveniente de los dos lados de la cabeza se combina en los primeros estadios de su procesamiento, ya sea en el quiasma óptico o en la oliva superior, respectivamente. Esta disposición ipsilateral es importante, ya

que el flujo de aire en la cavidad nasal influye en la adsorción del olor y en su discriminación. A lo largo del día, los cornetes nasales de cada fosa se congestionan de forma alterna cada cierto número de horas y determinan que el flujo de aire sea diferente en cada lado de la nariz. Esto sugiere que diferentes percepciones de olor provenientes de cada fosa nasal llegan a cada hemisferio cerebral, y que la corteza olfatoria sería capaz de efectuar comparaciones de ambos olores bilaterales<sup>(75)</sup>.

Finalmente, la cavidad nasal también está innervada por neuronas del sistema trigémino que llegan a la superficie del epitelio nasal, particularmente por las terminaciones nerviosas de las ramas maxilar y etmoidal del nervio trigémino, así como por las células quimiosensoriales solitarias que también se encuentran en la superficie del epitelio nasal y hacen sinapsis con las fibras nerviosas aferentes del trigémino. Sus receptores son canales iónicos TRP (*Transient Receptor Potential*), canales iónicos sensibles a los ácidos (ASIC/DRASIC, *Acid-sensing ion channels/Dorsal root ganglion ASIC*), receptores purinérgicos (P2X), nicotínicos e histamínicos H1. Este sistema responde a estímulos térmicos, químicos y mecánicos, desencadenando sensaciones de calor, frío, picor e irritación, entre otros<sup>(84)</sup>.

### Implicaciones neurofisiológicas de la percepción olfativa y efectos sobre la conducta y las emociones

El sentido del olfato, como ya se ha expuesto, está en íntima relación con el sistema límbico, responsable de las respuestas emocionales, el aprendizaje y la memoria. Particularmente, la amígdala relaciona un aroma con una emoción y el hipocampo con un recuerdo en la memoria. Por este motivo, los olores evocan recuerdos vívidos y generan respuestas vegetativas en el organismo, por lo que pueden modificar directamente nuestro estado emocional y el comportamiento, además de nuestros reflejos. Pueden influir en la liberación de neurotransmisores (como la serotonina, la dopamina o la noradrenalina), el sistema endocrino (cortisol, hormonas sexuales, insulina) o la función inmunitaria (CD4/CD8, actividad células NK)<sup>(85-89)</sup>.

Así pues, el sentido del olfato tiene un importante papel en nuestro estado emocional. Hay evidencia de que una ausencia prolongada de olfato, como en el caso de individuos anósmicos o que sufran sinusitis crónica, puede conducir a un estado depresivo.

Los efectos de los aceites esenciales sobre la conducta y las emociones se han investigado tanto a partir de ensayos *in vivo* en diferentes modelos animales, como, especialmente, a partir de estudios realizados en el hombre.

### - Estudios en animales de laboratorio

En animales de laboratorio se ha estudiado, principalmente, el efecto que la inhalación de diferentes aceites esenciales o componentes de estos aceites provoca sobre la actividad motora, en algunos casos después de la administración de cafeína por vía i.p.

Por ejemplo, en ratones la inhalación de aceites esenciales de jengibre, tomillo, menta piperita y ciprés provoca, en el test de natación forzada, una reducción de la inmovilidad del 5 al 22%, lo que evidencia un efecto estimulante. En contraposición, la inhalación de aceite esencial de lavanda o de hisopo, posterior a la administración de cafeína por vía i.p., incrementa el estado de inmovilidad, e induce un efecto sedante<sup>(90)</sup>. Un resultado similar había sido descrito previamente por Buchbauer *et al.*<sup>(62)</sup> en relación con el aceite esencial de lavanda y sus constituyentes mayoritarios, linalol y acetato de linalilo, los cuales son capaces de compensar la agitación inducida por la administración de cafeína. En el mismo estudio también se evidenció el efecto estimulante del timol, componente mayoritario del aceite esencial de tomillo. Por otra parte, con respecto al aceite esencial de menta piperita, se ha descrito que en ratones la administración intraperitoneal tanto del aceite esencial como de algunos de sus componentes más importantes (mentol, acetato de mentilo, mentona, pulegona, 1,8-cineol, entre otros) provocan un incremento de la actividad motora<sup>(91)</sup>. También en ratones, la administración de aceite esencial de romero tanto por inhalación como por vía oral tiene un efecto estimulante, y es más elevado cuanto más alta es la concentración sanguínea de 1,8-cineol, uno de sus constituyentes mayoritarios<sup>(92)</sup>.

Algunos trabajos revelan que los aceites esenciales, cuando se administran por inhalación, pueden provocar efectos sobre el SNC incluso en animales anósmicos. El cedrol es un alcohol sesquiterpénico que constituye el componente principal de algunos tipos del llamado *cedarwood oil*, aceite esencial obtenido a partir del tronco de diferentes cupresáceas. Administrado por inhalación, tiene efecto sedante en ratas, en las cuales provoca una disminución de la actividad motora espontánea y prolonga el tiempo de sueño inducido por pentobarbital. Esta última actividad se ha evidenciado también en ratas anósmicas, en las que previamente a la realización del ensayo se trataron las cavidades nasales con sulfato de zinc para reducir la función olfatoria<sup>(93)</sup>. Del mismo modo, también se ha observado que, en ratones, el efecto ansiolítico que produce la inhalación de aceite esencial de lavanda no depende de la percepción del aroma<sup>(94)</sup>.

### - Estudios en humanos

En el hombre, la evaluación de los efectos que provoca la olfacción de aceites esenciales es mucho más compleja, ya que hay que considerar tanto los efectos psicológicos que producen como los efectos fisiológicos. Los primeros son de carácter subjetivo y se evalúan mediante escalas analógicas visuales (VAS), las cuales son una buena herramienta para medir características o actitudes subjetivas (como el estado emocional). En cambio, los efectos fisiológicos pueden evaluarse de forma objetiva a partir de respuestas generadas en el sistema nervioso autónomo y central (SNA, SNC)<sup>(95,96)</sup>. El SNA es sensible a los estímulos emocionales siendo capaz de originar respuestas rápidas que diferencian entre las emociones básicas (ira/enojo, asco/repugnancia, miedo, felicidad/alegría, tristeza y sorpresa). La respuesta autonómica prácticamente coincide en el tiempo con la de la emoción primaria, sólo viene retrasada una fracción de segundo después de la estimulación<sup>(97)</sup>. Así, la olfacción de un aroma genera, en el SNA, respuestas medibles relativas a cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria, la presión arterial, la conductancia de la piel o la frecuencia de parpadeo, así como en los niveles plasmáticos de catecolaminas. Estas respuestas permiten conocer tanto el tipo de emoción básica generada como su intensidad<sup>(98)</sup>. Actualmente, se han desarrollado métodos que permiten registrar en tiempo real y de forma simultánea las respuestas emocionales y del SNA<sup>(97-99)</sup>.

Por otra parte, el registro de la actividad eléctrica cerebral<sup>(100,101)</sup> y el uso de técnicas de neuroimagen, como PET (*Positron Emission Tomography*)<sup>(102)</sup> y especialmente fMRI (*Functional Magnetic Resonance Imaging*)<sup>(103,104)</sup> o fNIRS (*Functional Near-Infrared Spectroscopy*)<sup>(105-107)</sup> permiten evidenciar los efectos de los estímulos olfatorios sobre el SNC.

La electroencefalografía (EEG) constituye un método simple, no invasivo y preciso, útil para efectuar una evaluación objetiva de los efectos que provoca la olfacción de aceites esenciales o de sus constituyentes sobre diferentes áreas del SNC. Se basa en la medida de la actividad eléctrica cerebral, que se expresa en forma de ondas de diferentes frecuencias (0,05 a 500 MHz). Según su frecuencia, estas ondas son específicas de diferentes funciones cerebrales. Así, las ondas de baja frecuencia, delta (<3,5 MHz) y theta (4-7 MHz), son dominantes en estado de somnolencia más o menos profunda o de fatiga, mientras que las de frecuencias superiores, alfa (8-13 MHz) y beta (14-30 MHz), predominan en estado de alerta. Particularmente, las on-

das alfa son indicativas de un estado de relajación mental, mientras que las ondas beta aparecen en situación de concentración, lectura o de realización de actividades mentales. Con el *software* adecuado la información proporcionada por el EEG se puede cuantificar y expresar en forma de mapa topográfico del cerebro (*t-map*), el cual permite visualizar más fácilmente las diferencias que son difíciles de apreciar en una tabla de valores de potencias del EEG<sup>(101)</sup>. Se han llevado a cabo múltiples estudios sobre la influencia de los aceites esenciales en la actividad cerebral a partir del registro del EEG para tratar de establecer su efecto estimulante o sedante. Sin embargo, dado que hay múltiples variables (identificación del olor, recuperación de recuerdos asociados al olor percibido, etc.) que pueden influenciar los cambios de la actividad eléctrica cerebral, los resultados deben ser considerados con precaución. Para evitar estos inconvenientes, algunos investigadores asignan alguna tarea cognitiva a los sujetos que participan en el ensayo con el fin de distraer su atención en relación con el olor que se inhala. Al mismo tiempo, la realización de la tarea puede servir de control para estudiar el efecto de la activación provocada por la olfacción del aroma ensayado<sup>(108)</sup>. La inhalación de aceites esenciales o de sus componentes provoca cambios principalmente en las actividades alfa, beta y theta en diferentes regiones cerebrales, incluso si el olor no es percibido. El registro del EEG aporta evidencias de que la inhalación de algunos aceites esenciales puede provocar reducción del nivel de estrés, incremento del estado de alerta y un estado emocional positivo<sup>(101)</sup>.

El fMRI y el fNIRS aportan imágenes de las áreas cerebrales implicadas en la olfacción y se basan en medir los cambios de la concentración de oxígeno en la sangre de zonas concretas del cerebro, considerando que un aumento en la cantidad de oxígeno supone un incremento de la actividad de las neuronas en aquella zona. Así, por ejemplo, por fMRI se ha mostrado que en adultos la inhalación de aceite esencial de clementina (aroma agradable) activa cinco áreas corticales frontales del cerebro con una cierta lateralización, mientras que el ácido isoaléxico (aroma desagradable) sólo activa cuatro, de estas cinco áreas, sin lateralización<sup>(103)</sup>. Por su parte, la determinación de las concentraciones de oxihemoglobina en el córtex prefrontal de mujeres jóvenes mediante fNIRS ha permitido comprobar que la olfacción de aceite esencial de perilla, tradicionalmente utilizado para reducir el estrés y la depresión, disminuye la actividad de esta zona del cerebro, lo cual induce un efecto relajante<sup>(106)</sup>. Asimismo, los aceites esenciales

de rosa y de naranja también provocan efectos similares: inducen una disminución significativa de la concentración de oxihemoglobina en el córtex prefrontal derecho coincidente con una sensación de relajación agradable<sup>(107)</sup>.

Buena parte de los trabajos de investigación dirigidos a estudiar los efectos de los aceites esenciales sobre la conducta y las emociones en el hombre utilizan modelos basados en la evaluación del estado emocional, los efectos sobre diferentes parámetros autonómicos y de la actividad cerebral (TABLA 1). Las respuestas vienen determinadas por las características del aceite esencial (es decir, la composición química), por la vía de administración, así como por su impacto hedónico o grado de aceptabilidad. Los aromas considerados agradables se asocian con emociones positivas, mientras que los desagradables evocan emociones negativas<sup>(89)</sup>. Por este motivo, en estudios dirigidos a la evaluación de los efectos relajantes o estimulantes de los aceites esenciales, para poder obtener resultados comparables es importante efectuar una preselección de individuos para los cuales los aceites esenciales que se ensayen resulten agradables. De lo contrario, los resultados obtenidos en diferentes estudios llegarían a ser contradictorios. En general, un aumento en la actividad cortical cerebral y/o del SNA son indicativos del efecto estimulante de un aceite esencial, mientras que una disminución sugiere un efecto relajante.

Por otra parte, los efectos de los olores son muy variables entre diferentes individuos y no son constantes incluso en un mismo sujeto. Algunos trabajos demuestran que según la tarea que esté haciendo un individuo, un mismo aroma

TABLA 1. Evaluación de los efectos psicológicos y fisiológicos provocados en el hombre por la olfacción de aceites esenciales.

Estado emocional	Escalas analógicas visuales
Efectos sobre el SNA	Frecuencia cardíaca
	Frecuencia respiratoria
	Presión arterial
	Conductancia de la piel
	Temperatura de la piel
Efectos sobre el SNC	Frecuencia de parpadeo
	Actividad eléctrica cerebral (EEG)
	Imágenes cerebrales (fMRI, fNIRS)

es percibido de forma diferente. Estas diferencias quedan reflejadas en el trazado del EEG: por ejemplo, la inhalación de linalol tras escuchar sonidos ambientales de la naturaleza va acompañada de una disminución importante de las ondas beta, en contraposición con el incremento producido después de llevar a cabo una actividad mental <sup>(109,110)</sup>. Así, en un estudio realizado en más de 1.600 individuos de entre 18 y 24 años - en el que se investigó la evaluación sensorial de 21 aceites esenciales y del (+)- y (-)-linalol antes y después de la realización de diferentes tipos de tareas: aritmética mental, auditiva y física - se encontró que, por ejemplo, el aceite esencial de menta piperita mostraba un patrón de percepción sensorial muy diferente según que los individuos estuvieran haciendo una actividad de cálculo mental o escuchando diferentes sonidos de la naturaleza. Igualmente, los dos enantiómeros del linalol evocan diferentes percepciones olfativas dependiendo de la tarea realizada <sup>(111)</sup>.

Varios grupos de investigación han estudiado los efectos psicofisiológicos que produce la administración puntual de un aceite esencial o componente puro por vía olfativa, pero pocos han evaluado las respuestas generadas tras su inhalación prolongada durante un cierto tiempo o un cierto número de días. Entre los aceites esenciales investigados sobresalen el de romero, el de lavanda o los del género *Citrus*, entre otros.

#### - Aceite esencial de romero

El aceite esencial de romero se obtiene a partir de la sumidad florida de *Rosmarinus officinalis* L., especie arbustiva de la familia de las Lamiáceas, de la que la Farmacopea Europea diferencia dos quimiotipos oficiales: el quimiotipo Norte de África con un contenido elevado en 1,8-cineol y el quimiotipo España con un contenido más bajo de este componente <sup>(7)</sup>. Tanto el romero como, particularmente, su aceite esencial son usados ya desde la antigüedad para ayudar a mejorar la memoria y aclarar la mente, y también como estimulantes del SNC <sup>(112)</sup>. Estas actividades han sido evidenciadas tanto a partir de ensayos *in vitro* como *in vivo*, en animales de laboratorio, y también en humanos.

En 1987, Steinmetz *et al.* <sup>(113)</sup>, investigaron los efectos del aceite esencial de romero y de algunos de sus constituyentes sobre la corteza cerebral de rata *in vitro*, y demostraron un efecto estimulante del 1,8-cineol. Asimismo, la exposición a ambientes con esencia de romero provoca un aumento de la actividad motora espontánea en ratones y en perros <sup>(92, 114)</sup>.

El efecto estimulante también se ha constatado en el hombre. En individuos sanos, provistos de mascarillas para no inhalar el aceite esencial ni percibir su olor, 1 mL de aceite esencial de romero (rico en 1,8-cineol) al 20% en aceite de almendras dulces, administrado por vía transdérmica en forma de masaje en la parte baja del abdomen durante 5 minutos, produce un aumento en la actividad del SNA manifestado por un incremento significativo de la frecuencia respiratoria y de la presión arterial sistólica y diastólica, al tiempo que los sujetos del ensayo evidencian una mejora en su estado de alerta, atención y ánimo <sup>(115)</sup>. La autora de este trabajo sugiere que estos efectos son debidos, al menos en parte, al 1,8-cineol, al alcanfor y al  $\alpha$ -pineno, los cuales en estudios previos habían mostrado alguna de estas actividades. Debido a su carácter lipófilo, estos compuestos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y podrían actuar sobre el locus cerúleo, situado en el tronco encefálico e involucrado en la respuesta al pánico y al estrés, estimulando la liberación de noradrenalina.

Adicionalmente, el registro del EEG después de la administración de esencia de romero al 10% en aceite de semilla de uva, por inhalación durante 3 minutos, muestra una disminución significativa de las ondas alfa en la región frontal del cerebro <sup>(116)</sup>, que podría estar relacionada con el aumento del estado de alerta. Finalmente, en otro estudio más reciente se ha encontrado que, por vía inhalatoria, 1 mL de aceite esencial de romero al 10% en aceite de almendra dulce provoca en los participantes una mejora del estado de ánimo: se sienten más activos y menos somnolientos, paralelamente experimentan un incremento de la presión arterial, así como de la frecuencia cardíaca y respiratoria y una disminución de la temperatura de la piel. El análisis del EEG y el *t-map* muestran una reducción significativa en la actividad alfa, y un aumento también significativo de la actividad beta en la región frontal cerebral (TABLA 2). Dado que el grado de aceptabilidad del aroma inhalado puede alterar la actividad autonómica, en este trabajo los participantes se seleccionaron según el impacto hedónico del aceite esencial de romero, evaluado mediante una escala de Likert de 5 puntos. Estos resultados contribuyen a confirmar, pues, el efecto estimulante del aceite esencial de romero <sup>(117)</sup>.

#### - Aceite esencial de lavanda

El aceite esencial de lavanda (sumidad florida de *Lavandula angustifolia* Mill., Lamiáceas), conocido por su actividad sedante y relajante, también ha evidenciado efectos sobre el estado emocional, el SNA, la actividad eléctrica cerebral y la función cognitiva.

En un estudio realizado en adultos sanos que inhalaban durante 3 minutos 3 gotas de esencia de lavanda diluida al 10% en aceite de semilla de uva, se constató un aumento del estado de relajación y una disminución de la ansiedad y del estado de ánimo deprimido, paralelamente a un incremento en la actividad alfa y beta en la región frontal del cerebro. Asimismo, después de la inhalación, los sujetos fueron capaces de realizar cálculos matemáticos con más precisión y más rápidamente que en condiciones normales <sup>(116)</sup>. Este último efecto relativo a la agilidad para realizar cálculo mental se ha descrito, también, en otro estudio en el que los participantes no eran conscientes de la percepción del olor. En este caso, en presencia de aroma de lavanda los individuos cometían menos errores en el cálculo que en presencia de aroma de jazmín, lo que parece contradictorio con el hecho de que el primero posee efecto sedante y el segundo estimulante. Sin embargo, es un hecho aceptado que cuando el nivel de activación cerebral ha sobrepasado un cierto límite, el rendimiento disminuye. Así, el aceite esencial de lavanda contribuye a reducir la activación estresante provocada por el cálculo mental y conduce a un mejor rendimiento. En cambio, la activación adicional desencadenada por el aceite esencial de jazmín tendría un efecto opuesto <sup>(118)</sup>.

En otro estudio posterior, realizado por Sayorwan *et al.* <sup>(119)</sup>, en el que se seleccionaron los participantes según el impacto hedónico del aceite esencial, la inhalación de 1 mL de esencia de lavanda al 10% en aceite de almendra dulce provocó que se sintieran más activos, con mejor estado de ánimo y más relajados, paralelamente a una disminución de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca y respirato-

ria, así como de la temperatura de la piel. Además, durante la inhalación se produce un incremento significativo de la actividad alfa y theta en el cerebro (TABLA 2). En particular, la actividad alfa aumenta de manera importante, de acuerdo con estudios previos <sup>(116,120)</sup>, en las áreas frontal y temporales bilaterales.

#### - Aceite esencial de frutos cítricos

En individuos sanos, la inhalación de los aceites esenciales de naranja (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) y de bergamota (*Citrus aurantium* ssp. *bergamia* (Risso *et* Poit.) Wight *et* Arn. *ex* Engl.) también desencadena cambios en el estado emocional y en las respuestas autonómicas. El primero incrementa significativamente la frecuencia cardíaca y el estado de alerta, lo cual evidencia un efecto estimulante <sup>(121)</sup> similar al descrito anteriormente por el limoneno, su constituyente mayoritario ( $\geq 98\%$ ) <sup>(122)</sup>. Por otra parte, en un estudio aleatorizado y cruzado realizado en mujeres, la administración de esencia de bergamota (45,45% limoneno, 23,10% acetato de linalilo) durante 15 minutos mediante un difusor provocó una disminución del nivel de cortisol en saliva y un incremento del parámetro HF (*high frequency*) referido a las frecuencias del intervalo R-R del electrocardiograma situadas entre 0,15 y 0,4 Hz, que se relacionan con la actividad del sistema nervioso parasimpático. Simultáneamente, disminuyó la fatiga física y mental, la tensión y la ansiedad, así como la confusión mental <sup>(123)</sup>.

#### - Aceite esencial de cáñamo

Un estudio preliminar, publicado recientemente, ha evidenciado que en individuos sanos la inhalación de aceite esencial de inflorescencias y hojas frescas de la variedad

TABLA 2. Efectos provocados por la olfacción de aceite esencial de romero, de lavanda y de cáñamo.

	Aceite esencial de romero	Aceite esencial de lavanda	Aceite esencial de cáñamo
Estado emocional	↑ Estado de ánimo	↑ Estado de ánimo	↑ Estado de ánimo
	↑ Actividad	↑ Actividad	↑ Actividad
	↓ Somnolencia	↑ Relajación	↑ Relajación
SNA	↑ Presión arterial	↓ Presión arterial	↓ Presión arterial
	↑ Frecuencia cardíaca	↓ Frecuencia cardíaca	↑ Frecuencia cardíaca
	↑ Frecuencia respiratoria	↓ Frecuencia respiratoria	↑ Temperatura de la piel
	↓ Temperatura de la piel	↓ Temperatura de la piel	
SNC (EEG)	↓ Actividad $\alpha$	↑ Actividad $\alpha$	↑ Actividad $\alpha$
	↑ Actividad $\beta$	↑ Actividad $\theta$	↑ Actividad $\theta$
			↑ Actividad $\delta$

cultivada de *Cannabis sativa* L. para la producción de fibra y semillas, con un contenido en THC < 0,2%, produce también efectos sobre los parámetros autonómicos, la actividad eléctrica cerebral y el estado de ánimo (TABLA 2). Como consecuencia de la inhalación del aceite esencial, durante 5 minutos, se produjo un incremento significativo de la temperatura de la piel, un aumento de la frecuencia cardíaca y una disminución de la presión arterial diastólica. El EEG mostró un incremento significativo de la frecuencia media de las ondas alfa y una disminución significativa en la de las ondas beta. Además, se constató un aumento en la actividad alfa, theta y delta en el área posterior del cerebro. Todos los participantes encontraron agradable el aroma del aceite esencial de cáñamo, y después de la inhalación se sintieron más calmados, relajados y energéticos, con un buen estado de ánimo <sup>(124)</sup>.

Estos efectos están relacionados con algunos de los constituyentes mayoritarios del aceite esencial, principalmente mirceno (22,9%),  $\beta$ -cariofileno (18,7%),  $\alpha$ -pineno (7,7%) y limoneno (3,9%), los cuales en estudios previos habían evidenciado efecto relajante, ansiolítico y/o antidepresivo a través de diferentes mecanismos <sup>(125-128)</sup>. En particular, el  $\beta$ -cariofileno, un potente agonista selectivo del receptor CB<sub>2</sub>, implicado en trastornos de ansiedad y depresión, administrado por vía i.p. provoca múltiples cambios conductuales en ratones en diferentes modelos experimentales de ansiedad y depresión, los cuales son inhibidos por la administración previa del antagonista CB<sub>2</sub> AM630 <sup>(125)</sup>. En conjunto, estos resultados podrían dar soporte a la utilización en terapéutica del aceite esencial de la variedad cultivada de *C. sativa* para reducir el estrés, la ansiedad o la depresión.

#### - Efectos independientes de la percepción del olor

En el hombre, al igual como se ha descrito anteriormente en animales, los efectos sobre el SNC de los aceites esenciales administrados por inhalación no son sólo consecuencia de respuestas reflejas provocadas por la percepción del olor.

En individuos anósmicos, por ejemplo, la inhalación de 1,8-cineol provoca un incremento del flujo sanguíneo cerebral y de la actividad cortical <sup>(95)</sup>.

Por otra parte, algunos estudios utilizan concentraciones de aceite esencial inferiores a las de su umbral de percepción para excluir cualquier efecto psicológico derivado del impacto hedónico que pueda influir en los resultados finales <sup>(129,130)</sup>. Así, diluciones elevadas de aceites esencia-

les de lavanda de diferentes orígenes botánicos comercializados en Japón: *L. angustifolia* Mill. (lavanda oficial), *L. spica* L. (espliego), *L. stoechas* L. (cantueso, tomillo borriquero) y *L. x intermedia* Emeric ex Loisel. (lavandín), poseen efecto sedante o estimulante según su diferente composición química. Si bien prácticamente todos se caracterizan por contener bastante linalol, los que provocan efecto sedante tienen como componente mayoritario el acetato de linalilo y porcentajes bajos de 1,8-cineol y de alcanfor, mientras que los que producen un efecto estimulante se caracterizan por contener porcentajes elevados de 1,8-cineol y de alcanfor, así como de linalol, siendo el acetato de linalilo muy minoritario <sup>(130)</sup>. Aunque los efectos sedantes del linalol y el acetato de linalilo son conocidos, así como la actividad estimulante del 1,8-cineol y del alcanfor, es interesante la posibilidad de que estos últimos puedan antagonizar el efecto del linalol.

Asimismo, el aroma de azafrán a una concentración inferior a la de su umbral de percepción, en mujeres afectadas de síndrome premenstrual o alteraciones de la menstruación, produce, 20 minutos después de su inhalación, una disminución significativa de los niveles de cortisol y un incremento de los niveles de estradiol en saliva, tanto en la fase folicular como lútea, disminuyendo al mismo tiempo el nivel de ansiedad <sup>(129)</sup>. El safranal, principal responsable del olor del azafrán, estimula la transmisión gabaérgica uniéndose al receptor GABA<sub>A</sub> por el mismo punto que las benzodiazepinas, modula la transmisión glutamatérgica y posee un efecto neuroprotector debido principalmente a su actividad antioxidante <sup>(131)</sup>.

#### Aceites esenciales y trastornos que afectan el estado de ánimo

Los trastornos del sistema nervioso central, y en particular los que afectan el estado de ánimo, tienen un gran impacto social debido tanto al estilo de vida actual, el cual a menudo conlleva nerviosismo, tensión, estrés, angustia, ansiedad, etc., así como al envejecimiento progresivo de la población. Según la OMS, presentan una elevada prevalencia e incidencia en todo el mundo, y causan efectos considerables en la salud de las personas y graves consecuencias en el ámbito socioeconómico. Así, por ejemplo, a escala mundial, más de 260 millones de personas sufren algún trastorno de ansiedad, mientras que la depresión afecta a más de 300 millones de personas y la demencia a unos 47,5 millones <sup>(2,132)</sup>.

Tanto el estrés, los trastornos de ansiedad y la depresión, como las preocupaciones de la vida cotidiana, las alteraciones del ritmo circadiano, el envejecimiento o el exceso de estimulación física o intelectual antes de ir a dormir, son causas frecuentes de insomnio. Aproximadamente, un 20-25% de la población tiene eventualmente problemas para dormirse, y alrededor de un 10% padece insomnio crónico.

Actualmente, se sabe que trastornos neuropsiquiátricos como la ansiedad y la depresión presentan comorbilidad con enfermedades neurodegenerativas como la demencia senil, y que además algunos mecanismos fisiopatológicos son comunes en ambos tipos de patologías, lo que sugiere que un mismo medicamento pueda resultar beneficioso en estos diferentes trastornos, como se ha demostrado por ejemplo en el caso del extracto de la hoja de ginkgo <sup>(133)</sup>. Efectivamente, en la fisiopatología de estos trastornos están implicados diferentes tipos de neurotransmisores: catecolaminas, glutamato, GABA, así como diversos sistemas: eje hipotalámico-hipofisario, inmunidad, plasticidad neuronal y segundos mensajeros. En cuanto a los neurotransmisores, las alteraciones cerebrales se asocian con comportamientos específicos y síntomas determinados. Así, por ejemplo, las anomalías en la transmisión serotoninérgica se relacionan principalmente con estados de ansiedad, impulsividad y actitudes agresivas, en tanto que las alteraciones en los niveles de noradrenalina repercuten en la activación del SNC, la atención y la actividad motora <sup>(134)</sup>.

Algunos aceites esenciales han evidenciado eficacia, tanto en el ámbito preclínico como clínico, en el tratamiento de estas patologías, principalmente cuando se presentan de forma leve o moderada, con la ventaja de que son más seguros que los fármacos sintéticos convencionales, ya que no producen dependencia y presentan una incidencia más baja de efectos secundarios. Utilizados como tratamiento único o en combinación con otros fármacos -lo que permitiría reducir la dosis de fármacos y, en consecuencia, el riesgo de efectos adversos- constituyen nuevas opciones terapéuticas a tener en cuenta.

No obstante, si bien en la actualidad se dispone cada vez de más estudios clínicos relativos a la utilización de aceites esenciales en el tratamiento de diferentes trastornos del estado de ánimo, lo cierto es que, desgraciadamente, aunque aportan resultados satisfactorios, pocos reúnen los criterios de rigor adecuados. La metodología empleada es diversa y los resultados son difícilmente comparables. La vía de administración puede ser oral, transdérmica en forma de masaje o inhalatoria. En este último caso, según

los trabajos, la administración se lleva a cabo mediante un difusor, una máscara, aplicando unas gotas de aceite esencial sobre la almohada o sobre una gasa que se coloca a cierta distancia de la nariz, por ejemplo. Exceptuando la vía oral, hay que señalar la dificultad de incluir un placebo o de realizar un doble ciego con productos aromáticos, salvo que se administren a dosis inferiores a las de su umbral de percepción. Por otra parte, tal como ya se ha indicado anteriormente, la olfacción de los aceites esenciales puede provocar efectos fisiológicos y psicológicos muy diversos entre los participantes, ya que el recuerdo de un aroma puede ocasionar reacciones diferentes dependiendo de las experiencias individuales en el pasado y del impacto hedónico. Por este motivo, en algunos ensayos en los que el objetivo es evaluar el efecto del aceite esencial por vía tópica, para evitar el efecto olfatorio, previamente se provee al paciente de una máscara de oxígeno <sup>(135)</sup>. Una de las debilidades, especialmente en los estudios más antiguos, es la descripción de las características del producto ensayado: a menudo se menciona el uso de un aceite esencial determinado, por ejemplo, aceite esencial de naranja, sin especificar su origen botánico, la parte de la planta de la que procede o su composición química, información esencial para poder asignar la eficacia y seguridad a un producto concreto bien definido.

Aún así, en los últimos años, se han efectuado algunas revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con el objetivo de evaluar la eficacia de los aceites esenciales, ya sea administrados individualmente o en mezclas, en la reducción del estrés en individuos sanos <sup>(136)</sup>, en el tratamiento de trastornos del sueño leves o moderados <sup>(137)</sup> y en el tratamiento de síntomas de depresión <sup>(138)</sup>. A pesar de las limitaciones, básicamente en cuanto al número de ensayos incluidos, su calidad y número de participantes, los autores concluyen que los aceites esenciales pueden ser eficaces tanto en el control del estrés como en el tratamiento de las alteraciones del sueño y de síntomas de depresión en diferentes tipos de pacientes. En las tres revisiones se manifiesta la necesidad de ensayos clínicos más rigurosos que superen las limitaciones mencionadas.

Son varios los aceites esenciales que se utilizan para el tratamiento de estas afecciones. Entre los más usados sobresalen los de lavanda, diferentes cítricos, romero, melisa, menta piperita, jasmín, rosa o ciprés, entre otros, sin olvidar los de geranio, sándalo o salvia. Considerando que no todos cuentan con el mismo nivel de evidencia de eficacia, a continuación se expone una síntesis de los trabajos más relevantes.

### - Aceite esencial de lavanda

Uno de los aceites esenciales más populares y con más presencia en el mercado para el tratamiento de la ansiedad, el estrés y la depresión es el de lavanda. Las flores y el aceite esencial de lavanda desde hace siglos han tenido un uso tradicional en buena parte de Europa por su actividad sedante. En el siglo XV, cuando se desarrolló la técnica de la destilación con corriente de vapor, Hildegarde von Bingen, Matthiolus y Paracelsus describieron el uso del agua destilada saturada de aceite esencial de lavanda como sedante ("nervinum") y para el tratamiento del dolor de cabeza y dental. La esencia de lavanda también era utilizada para calmar a los niños excitados, dejándola evaporar en su habitación. Incluso se habían llegado a describir efectos narcóticos cuando era empleada en concentraciones elevadas. Rembertus Dodonaeus, médico y botánico flamenco, en 1608, citaba el uso del agua de lavanda como agente calmante, incluso en caso de ataques epilépticos <sup>(139)</sup>. En la actualidad, está indicado en el tratamiento de síntomas leves de estrés y fatiga mental, inquietud, agitación e insomnio, tanto por vía oral como por inhalación o adición al agua del baño <sup>(140,141)</sup>.

Los constituyentes mayoritarios del aceite esencial de lavanda son el (-)-linalol (20-45%) y el (-)-acetato de linalilo (25-47%) <sup>(7)</sup>, principales responsables de sus actividades farmacológicas, especialmente: espasmolítica, sedante, ansiolítica y antidepresiva.

#### · Evidencias preclínicas

Estos efectos se han evaluado tanto para el aceite esencial como para el linalol en diferentes modelos experimentales *in vivo* e *in vitro*, los cuales han evidenciado que el linalol es capaz de interactuar con diferentes neurotransmisores y canales iónicos. Los mecanismos de acción se han demostrado principalmente para el (-)-linalol y para el racémico, los cuales tienen el mismo perfil de actividad, si bien los efectos son más potentes en el caso del primero <sup>(142-144)</sup>.

En ratones, tanto por vía i.p. e intracerebroventricular (i.c.v.) como por vía inhalatoria, el linalol ha evidenciado un marcado efecto sedante, sin comprometer las habilidades motoras, y anticonvulsivante <sup>(145,146)</sup>. Guzmán-Gutiérrez *et al.* <sup>(147)</sup>, utilizando diferentes modelos experimentales dirigidos a evaluar las actividades antidepresiva y sedante en ratones, encontraron que el linalol a la dosis de 100 mg/kg por vía i.p. disminuye la actividad motora espontánea y la capacidad exploratoria.



FIGURA 9. *Lavandula stoechas*. Foto: S. Cañigueral.

Asimismo, el aceite esencial de lavanda y el linalol, en roedores, han demostrado actividad ansiolítica comparable incluso a la del diazepam <sup>(148,149)</sup>. En el estudio de Bradley *et al.* <sup>(148)</sup>, la inhalación prolongada durante dos semanas evidenció una reducción mayor de la ansiedad en hembras que en machos.

Inicialmente se consideraba que la actividad ansiolítica del aceite esencial de lavanda era consecuencia de las interacciones con el sistema olfativo y sus proyecciones sobre el SNC, mecanismo que actualmente se estima secundario. La anosmia inducida en animales ha revelado que la percepción olfativa no es imprescindible para el efecto ansiolítico de esta esencia <sup>(94,150)</sup>.

El perfil de actividad del aceite esencial, particularmente en administración crónica, es similar al del diazepam y próximo al del clordiazepóxido <sup>(151,152)</sup>. El aceite esencial de lavanda produce una disminución de la expresión de c-fos, factor de transcripción indicativo de activación neuronal, en las mismas zonas del hipotálamo y la amígdala que el clordiazepóxido <sup>(152)</sup>. Los efectos ansiolíticos son dosis-dependientes y, en el caso de la inhalación, también

dependientes del tiempo. En ratones, la inhalación de linalol durante 60 minutos provoca efecto ansiolítico, un incremento de la interacción social y una disminución de la actitud agresiva <sup>(153)</sup>.

El linalol y diversos aceites esenciales con un porcentaje elevado de linalol, provenientes de plantas usadas en la medicina tradicional de la Amazonia de Brasil por sus efectos sobre el SNC (sedante, anticonvulsivante, antidepressivo), en varios modelos experimentales en rata han mostrado actividad antidepressiva, sin que se vea comprometida la motilidad espontánea ni la retención de memoria de los animales tratados <sup>(154)</sup>.

Todas estas actividades se deben a diferentes mecanismos implicados en la modulación de la neurotransmisión glutamatérgica, serotoninérgica y colinérgica, pero no en la transmisión gabaérgica tal como se había sugerido en trabajos anteriores <sup>(155)</sup>. En particular, se conoce que el sistema serotoninérgico interviene de forma importante en la actividad ansiolítica y antidepressiva del aceite esencial de lavanda.

Los mecanismos más relevantes que se han descrito para el aceite esencial, el linalol y el acetato de linalilo, son (TABLA 3):

- Inhibición de la liberación de glutamato inducida por  $K^+$  <sup>(145,156)</sup>.
- Unión al receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato, con un efecto antagonista <sup>(157,158)</sup>. Particularmente, el aceite esencial de lavanda, el linalol y el acetato de linalilo son capaces de desplazar el fármaco GCGP39653, antagonista competitivo de este receptor, de su unión al receptor de forma dosis-dependiente <sup>(158)</sup>.
- Los receptores NMDA tienen importancia por estar involucrados en algunos trastornos neurológicos y psiquiátricos, como la epilepsia, estados convulsivos, Parkinson, etc., además de intervenir de manera importante en la formación de la memoria, por lo que se consideran dianas farmacológicas en la búsqueda de nuevos fármacos. Además, como que la activación del receptor NMDA por parte del glutamato también está implicada en la neurotoxicidad, el aceite esencial de lavanda podría ejercer un efecto neuroprotector bloqueando este receptor.
- Inhibición de canales de  $Ca^{2+}$  dependientes de voltaje en sinaptosomas y neuronas del hipocampo. La esencia de lavanda reduce de forma no selectiva la entrada de  $Ca^{2+}$  a través de diferentes tipos de canales (N, P/Q, T) <sup>(159)</sup>. Este mecanismo es interesante, ya que, en condiciones

patológicas, tales como trastornos de ansiedad o de estrés, se ha sugerido que el aumento de la entrada de  $Ca^{2+}$  a través de determinados tipos de canales podría incrementar la liberación de neurotransmisores, como el glutamato y la noradrenalina, involucrados en la patogénesis de estas afecciones <sup>(160,161)</sup>.

- Inhibición de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, posiblemente relacionada con una reducción de la entrada de  $Ca^{2+}$  en la terminal presináptica o una inhibición de los canales de  $Na^+$  y  $K^+$  <sup>(162)</sup>.
- Inhibición del transportador de serotonina (SERT) y, por tanto, de su recaptación. Este mecanismo se ha demostrado en un estudio *in vitro*, realizado con un homogenato de corteza cerebral de rata, en el cual el aceite esencial de lavanda y el linalol desplazaron de manera significativa el  $^3H$ -citalopram de su unión al SERT de una forma dosis dependiente <sup>(158)</sup>. Este mecanismo está de acuerdo con el hecho de que en ratones anósmicos expuestos a aroma de aceite esencial de lavanda durante 90 minutos, aumentan significativamente los niveles de serotonina en el núcleo estriado y el hipocampo, al tiempo que disminuye la relación ácido 5-hidroxi-indolacético/serotonina, siendo el ácido 5-hidroxi-indolacético un metabolito de la serotonina. Esta relación aumenta en caso de depresión, determinados tipos de estrés y ansiedad, mientras que la administración crónica, durante semanas o meses, de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina la reduce sustancialmente. Es remarcable que una única administración de aceite esencial de lavanda ya sea capaz de conseguir este efecto <sup>(150)</sup>. Teniendo en cuenta que la mayoría de antidepressivos disponibles en la actualidad requieren semanas para alcanzar completamente su efecto, hecho que deja al paciente vulnerable a los síntomas y a un elevado riesgo de autolesiones, cualquier estrategia farmacológica capaz de conseguir un efecto antidepressivo rápido y sostenido en cuestión de horas o días podría mejorar notablemente su calidad de vida <sup>(163)</sup>.
- Implicación del receptor  $5-HT_{1A}$ : en diferentes modelos experimentales en ratones, tanto el aceite esencial de lavanda administrado por inhalación como el linalol por vía i.p. han evidenciado un efecto agonista sobre el receptor  $5-HT_{1A}$ , revertido por el antagonista WAY100635 <sup>(164,165)</sup>. Además, la inhalación del aceite esencial de lavanda (5%) atenúa el síndrome serotoninérgico inducido por la administración vía i.p. de fluoxetina y serotonina <sup>(164)</sup>. Este mecanismo se ha demostrado también en humanos

sanos, en un estudio en el que se evalúa el impacto de la administración diaria por vía oral de 160 mg de aceite esencial de lavanda en la capacidad de unión del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. El registro diario de las imágenes cerebrales mediante PET utilizando el radioligando [carbonil-<sup>11</sup>C]WAY-100635, después de la administración del aceite esencial o de placebo, durante 8 semanas, evidenció una reducción significativa del potencial de unión del receptor, siendo las regiones cerebrales más afectadas el hipocampo y el córtex anterior cingulado, áreas del sistema límbico involucradas en la regulación de las emociones <sup>(166)</sup>. Estos efectos son similares a los descritos para el escitalopram en pacientes con trastornos de ansiedad <sup>(167)</sup> y evidencian que la modulación de la neurotransmisión serotoninérgica constituye uno de los mecanismos implicados en la actividad ansiolítica del aceite esencial de lavanda.

- Estimulación de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, evidenciada a partir de la capacidad de la yohimbina (antagonista  $\alpha_2$ -adrenérgico) de revertir los efectos del linalol en el test de natación forzada <sup>(165)</sup>. La hipofunción del sistema adrenérgico está implicada en la fisiopatología de la depresión, y aunque un efecto noradrenérgico único no sería suficiente para conseguir una actividad antidepresiva satisfactoria, la estimulación adrenérgica constituye un mecanismo adicional beneficioso, mostrando efecto sinérgico con otros mecanismos <sup>(134)</sup>.

- Evidencias clínicas

El aceite esencial de lavanda es el que reúne un mayor número de ensayos clínicos en relación con los trastornos que afectan el estado de ánimo. A continuación, se comentan

TABLA 3. Mecanismos de acción descritos para el aceite esencial de lavanda, linalol y acetato de linalilo.

- Inhibición de la liberación de glutamato inducida por K<sup>+</sup>
- Antagonista del receptor NMDA
- Inhibición de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular
- Inhibición de canales de Ca<sup>2+</sup> dependientes de voltaje
- Inhibición del transportador de serotonina
- Implicación del receptor 5-HT<sub>1A</sub>
- Estimulación de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos

los más importantes según la vía de administración empleada y la indicación.

Vía inhalatoria

Varios estudios evalúan la eficacia de la inhalación de aroma de lavanda en el tratamiento del insomnio, tanto en cuanto a la reducción del tiempo necesario para dormirse como a la calidad del sueño. Hardy *et al.*, en 1995 <sup>(168)</sup>, publicaron en la revista *Lancet* los resultados de un estudio preliminar en el que 4 pacientes geriátricos con trastornos del sueño, 3 de los cuales recibían tratamiento con diferentes hipnóticos, sustituyeron los fármacos que tomaban por la inhalación de aceite esencial de lavanda durante una semana, y consiguieron dormir aproximadamente el mismo número de horas, al tiempo que estuvieron menos inquietos. Los autores sugieren que la exposición a la esencia de lavanda puede ser útil para interrumpir el tratamiento continuado con otros fármacos que presentan efectos secundarios y resultan más caros.

Un estudio piloto aleatorizado realizado con 10 pacientes con insomnio leve que recibieron tratamiento a base de aceite esencial de lavanda por inhalación (6-8 gotas mediante un vaporizador) por la noche, durante una semana, evidenció una mejora sustancial de la calidad del sueño, especialmente en mujeres y jóvenes <sup>(169)</sup>. Asimismo, en mujeres de entre 45 y 55 años que sufrían insomnio, la inhalación de 0,25 mL de aceite esencial de lavanda, administrados a través de un difusor durante 20 minutos (entre las 17:00 y las 23:00 h), dos veces a la semana, un total de 12 semanas, reparó significativamente la calidad del sueño, efecto que se prolongó hasta una semana después de haber finalizado la intervención <sup>(170)</sup>. Blyth (2011) investigó la actividad del aceite esencial de lavanda en el patrón de sueño de niños con autismo, y observó que la aplicación en el antebrazo de los niños antes de acostarse reducía el número de despertares nocturnos, pero no la duración del sueño <sup>(171)</sup>. Una revisión sistemática publicada en 2012 concluye que, aunque los resultados sugieren que el aceite esencial de lavanda, en relación con los controles, aporta beneficios para el tratamiento del insomnio, no se pueden extraer conclusiones definitivas dadas las limitaciones de las metodologías empleadas <sup>(172)</sup>.

Más recientemente, en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, paralelo y de doble ciego, en el que el aceite esencial de lavanda se administró por inhalación usando, durante 5 noches, un parche aplicado al pecho impregnado con 55  $\mu$ L de la esencia, junto con recomendaciones para

dormir correctamente, se constató una mejora significativa en la calidad del sueño, pero no en la cantidad, al final del tratamiento y hasta dos semanas después de terminarlo. Según los autores, este efecto persistente sugiere un reequilibrio o un efecto de larga duración sobre el ciclo del sueño, aunque no se conoce el mecanismo exacto implicado. También se evidenció menos fatiga durante el día y sensación fresca al despertar <sup>(173)</sup>. En jóvenes sanos, la inhalación de aceite esencial de lavanda durante 15 noches consecutivas reduce la latencia del sueño y mejora su calidad y duración, especialmente en aquellos que presentan más dificultad para dormir <sup>(174)</sup>.

En relación con la eficacia del aroma de aceite esencial de lavanda como ansiolítico, si bien una revisión sistemática de 15 ensayos clínicos aleatorizados, publicada en 2012, muestra resultados favorables a la lavanda sólo en siete de ellos y concluye que los aspectos metodológicos limitan la significación de las conclusiones que se puedan extraer <sup>(175)</sup>, lo cierto es que en los últimos años son numerosos los estudios clínicos realizados en esta patología. Así, por ejemplo, el aceite esencial de lavanda, por inhalación, ha mostrado eficacia para disminuir la ansiedad en situaciones diversas: en pacientes que esperan en la consulta del dentista <sup>(176,177)</sup>, previa a intervenciones quirúrgicas <sup>(178)</sup>, o provocada por la canulación venosa periférica en pacientes sometidos a cirugía <sup>(179)</sup>, entre otros. Asimismo, la exposición a aroma de lavanda (2%, dos gotas durante 20 minutos) incrementa la calidad del sueño y reduce la ansiedad en pacientes que se encuentran en la unidad coronaria de cuidados intensivos <sup>(180)</sup>. En mujeres, la inhalación de tres gotas de aceite esencial de lavanda cada 8 horas durante 4 semanas después del parto tiene un efecto preventivo del estrés, ansiedad y depresión posparto, que se prolonga hasta 2 meses después de finalizar el tratamiento <sup>(181)</sup>. Finalmente, en mujeres afectadas de síndrome premens-trual, de leve a moderado, la inhalación de aceite esencial de lavanda (10 µL) durante 10 minutos disminuye los síntomas emocionales (confusión, abatimiento, depresión), lo cual, al menos en parte, estaría relacionado con una mejora de la actividad nerviosa parasimpática reflejada en el incremento de la potencia HF en el grupo tratado. El efecto sobre el estado de ánimo se prolonga hasta 35 minutos después de la inhalación <sup>(182)</sup>.

Aunque la EMA no recomienda la utilización del aceite esencial de lavanda en niños de menos de 12 años por falta de información sobre su seguridad, algunos estudios clínicos han evaluado el efecto relajante en esta población. Particularmente, en un estudio controlado y aleatorizado

efectuado con bebés (de edad entre 1 semana y 4,5 meses) y sus madres (de una media de edad de 27 años), la adición de aroma de lavanda en el agua del baño reduce el estrés y el llanto en los niños durante el baño y mejora la calidad y la duración del sueño después del baño, al tiempo que las madres también están más relajadas. Estos resultados del comportamiento están sustentados por la disminución del nivel de cortisol en saliva tanto en los bebés como en las madres expuestas al aroma de lavanda <sup>(183)</sup>.

Finalmente, el aceite esencial de lavanda por vía inhalatoria también es útil para reducir estados de agitación en pacientes con demencia senil. Así, la difusión de aceite esencial de lavanda, 2% durante 2 horas, produce una cierta mejora del comportamiento agitado de pacientes con demencia grave <sup>(184)</sup>. En otro estudio, la esencia de lavanda por inhalación, al menos 1 hora por la noche mientras el paciente duerme, durante 3 semanas, provoca una mejora significativa en el estado de agitación de pacientes geriátricos dementes, a la vez que es bien tolerada <sup>(185)</sup>. Del mismo modo, en un estudio piloto dirigido a evaluar los efectos de la difusión de esencia de lavanda en un centro de día de pacientes con demencia, la exposición al aroma de lavanda, 20 minutos dos veces al día durante dos meses, redujo los trastornos del comportamiento de los pacientes, particularmente con respecto a los episodios de agitación <sup>(186)</sup>. Estos resultados sugieren que el aceite esencial de lavanda por vía inhalatoria constituye una buena opción alternativa a los fármacos psicotrópicos.

#### *Vía oral*

Los estudios clínicos en los que el aceite esencial de lavanda se administra por vía oral son menos numerosos, pero más rigurosos. Excepto uno en el que se ensayan dosis únicas de 100 y 200 µL de aceite esencial administrado en cápsulas para reducir la ansiedad provocada por la visión de clips de películas de suspense <sup>(187)</sup>, el resto evalúa la eficacia de cápsulas con 80 mg de aceite esencial de lavanda, que se ajusta a los requerimientos de calidad de la Farmacopea Europea. Este aceite esencial constituye el ingrediente activo (Silexan®) del medicamento Lasea®, comercializado en Alemania para el tratamiento de estados de inquietud y ansiedad leve o moderada. Algunos de estos estudios, aleatorizados y de doble ciego frente al placebo, evidencian que la administración de una cápsula al día durante períodos de tiempo que oscilan entre 6 y 10 semanas es eficaz en el tratamiento de la ansiedad subsindrómica <sup>(188)</sup>, en estados de intranquilidad e insomnio asociados a ansiedad <sup>(189)</sup> y en trastornos mixtos de ansiedad y depresión <sup>(190)</sup>, ya que aporta a los pacientes

un beneficio significativo en cuanto a la calidad y duración del sueño, así como una mejora del estado de ánimo, reduciendo la ansiedad, el nerviosismo y la depresión sin provocar ningún efecto sedante indeseable. Uehleke *et al.* <sup>(191)</sup>, en un estudio exploratorio abierto de fase II, demostraron también la eficacia de las cápsulas de Silexan<sup>®</sup> en el tratamiento de la ansiedad subsindrómica en pacientes afectados de neurastenia, estrés postraumático o trastorno de somatización. Asimismo, un estudio retrospectivo de una serie de casos concluye que el preparado Lasea<sup>®</sup> resulta útil para reducir los síntomas de agitación, ansiedad e insomnio en pacientes con trastorno depresivo mayor, observándose una mejora global de los pacientes derivada del tratamiento combinado con la medicación antidepressiva convencional <sup>(192)</sup>.

Dos ensayos clínicos comparan la eficacia de las cápsulas de aceite esencial de lavanda con la de otros fármacos utilizados para el tratamiento de la ansiedad, como el lorazepam o la paroxetina. Así, en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y de doble ciego, la administración oral de 80 mg/día de Silexan<sup>®</sup> o 0,5 mg/día de lorazepam durante 6 semanas, demostró la misma eficacia en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. Ambos productos produjeron el mismo cambio en la puntuación de la escala de Hamilton de la ansiedad (HAM-A), a la vez que la impresión clínica global mejoró para la mayoría de los pacientes, así como el tiempo total de sueño, con la ventaja de que el aceite esencial de lavanda no produce somnolencia por la mañana, a diferencia de la benzodiacepina. Todos estos efectos se mantienen, incluso, al reducir la dosis de los preparados durante dos semanas más de tratamiento <sup>(193)</sup>. Por otra parte, en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y con doble simulación, el tratamiento con 80 mg/día o 160 mg/día de Silexan<sup>®</sup> durante 10 semanas resultó más eficaz que 20 mg/día de paroxetina en la reducción de síntomas en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada y mostró diferencias significativas en la reducción de la puntuación de HAM-A a partir de la cuarta semana de tratamiento. Adicionalmente, las cápsulas de Silexan<sup>®</sup> evidenciaron un pronunciado efecto antidepressivo y mejoraron la salud mental y la calidad de vida de los pacientes. La supresión del tratamiento no provocó síntomas de abstinencia <sup>(194)</sup>. A partir de los resultados obtenidos en dos ensayos clínicos que incluyen un total de 925 pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, en los que se evalúa la eficacia de dosis de Silexan<sup>®</sup> de entre 10 a 160 mg/día, Kasper *et al.* <sup>(195)</sup> concluyen que la dosis terapéutica es de 80-160 mg/día.

Por lo que se refiere a la seguridad de la administración oral del aceite esencial de lavanda, se han descrito ocasionalmente trastornos gastrointestinales leves o moderados, tales como eructos, náuseas o alteraciones de la digestión. Por el contrario, en comparación con las benzodiacepinas, presenta la ventaja de que no provoca adicción ni sopor por la mañana al despertar. A las dosis ensayadas, el aceite esencial de lavanda por vía oral puede considerarse un producto seguro, con una buena tolerabilidad <sup>(3, 196)</sup>. No se dispone de información sobre su seguridad durante el embarazo y la lactancia, por lo que no se aconseja su uso en estas situaciones <sup>(140)</sup>. Dos estudios clínicos en los que se evalúan las posibles interacciones con otros fármacos concluyen que la esencia de lavanda no inhibe ni induce la actividad de las enzimas del citocromo P450 y, por tanto, no interfiere con su metabolismo <sup>(197)</sup>, así como tampoco interacciona con anticonceptivos orales, como el etinilestradiol i el levonorgestrel <sup>(198)</sup>.

Actualmente se está llevando a cabo una revisión sistemática con el fin de comparar la eficacia de la administración oral del aceite esencial de lavanda frente a la inhalación, con respecto a la latencia, duración, calidad y alteración del sueño, así como la ansiedad, en pacientes adultos <sup>(199)</sup>.

Se han evaluado, también, otros tipos de preparados de *L. angustifolia* de administración oral en relación con la eficacia en el tratamiento de la depresión. De este modo, la tintura de flores desecadas (1:5, etanol 50%) a la dosis de 60 gotas/día durante 4 semanas es eficaz en el tratamiento de la depresión leve o moderada, pero menos que la imipramina (100 mg/día). Sin embargo, el tratamiento combinado con los dos productos resulta más eficaz que el tratamiento único con imipramina, lo cual sugiere la posible utilidad de la tintura de lavanda como tratamiento coadyuvante en esta patología <sup>(200)</sup>. Asimismo, en pacientes con depresión, la administración oral de infusión de brotes desecados de lavanda (5 g/taza de infusión, 2 veces al día) junto con citalopram (20 mg, 2 veces al día), durante 8 semanas, aporta un beneficio superior al que proporciona el tratamiento único con citalopram <sup>(201)</sup>.

#### - Aceites esenciales de cítricos

Unos de los aceites esenciales que cuentan con una larga tradición de uso por sus efectos sobre el estado de ánimo son los obtenidos a partir de diferentes especies de *Citrus*, como los de limón (corteza de *C. limon* (L.) Osbeck), de naranja dulce (corteza de *C. sinensis*) y de naranja amarga (corteza de *C. aurantium* L. ssp. *aurantium*), el de neroli (flor de *C. aurantium* L. ssp. *aurantium*) o el de bergamota



FIGURA 10. *Citrus aurantium*. Foto: B. Vanaclocha.

(corteza de *Citrus aurantium* ssp. *bergamia* (Risso *et* Poit.) Wight *et* Arn. *ex* Engl.). Excepto el de neroli, que se obtiene por destilación de las flores frescas, los demás se obtienen por expresión del epicarpio y el mesocarpio fresco. Si bien estos aceites esenciales tienen diferentes perfiles de composición, a menudo sus constituyentes mayoritarios son el limoneno, el linalol y/o el acetato de linalilo (TABLA 4).

De todos ellos, sólo el de limón, el de naranja dulce y el de neroli tienen monografía en la Farmacopea Europea <sup>(7)</sup>, y ninguno dispone de monografías de seguridad y eficacia de ESCOP o de la EMA. Estos aceites esenciales muestran en mayor o menor grado efectos sedantes en el SNC, los cuales se han constatado principalmente después de administración por vía inhalatoria, tanto en animales como en humanos. En cambio, hay pocos estudios relativos a los efectos que provocan por vía oral <sup>(202)</sup>. Un aspecto conflictivo en algunos de los trabajos publicados sobre estos aceites esenciales es la deficiente descripción del producto ensayado.

#### - Evidencias preclínicas

La actividad ansiolítica de varios aceites esenciales de *Citrus* sp. ha sido demostrada en diferentes modelos experimentales *in vivo* <sup>(202)</sup>.

En estudios realizados en roedores se ha evidenciado que el aceite esencial de limón puede normalizar la inmunosupresión inducida por estrés <sup>(204)</sup> y muestra un potencial efecto antidepressivo <sup>(205)</sup>, mientras que Komiya *et al.* <sup>(127)</sup> sugieren que la actividad se debe a una modulación de la transmisión serotoninérgica y dopaminérgica.

El aceite esencial de las hojas de *C. limon*, en diferentes modelos experimentales en ratones, también ha demostrado actividad sedante, ansiolítica y antidepressiva, sin afectar la coordinación motora, lo cual sugiere la implicación de los receptores benzodiazepínicos así como mecanismos adrenérgicos y serotoninérgicos <sup>(206)</sup>.

Entre los aceites esenciales más usados para el tratamiento del insomnio, ansiedad y nerviosismo sobresale el de naranja amarga, el cual por vía oral en ratones muestra actividad ansiolítica, al tiempo que prolonga el tiempo de sueño inducido por pentobarbital, sin alterar la coordinación motora ni el equilibrio <sup>(207,208)</sup>. Estos efectos son debidos en buena parte al limoneno, constituyente mayoritario de este aceite esencial, y al mirceno, los cuales por vía i.p. en ratones también presentan estas actividades <sup>(126)</sup>.

La esencia de neroli por vía i.p. en ratones tiene actividad ansiolítica y potencia el efecto de la fluoxetina en el ensayo del laberinto elevado en cruz <sup>(209)</sup>.

El aceite esencial de naranja dulce, administrado por inhalación, también muestra actividad ansiolítica y sedante en diferentes roedores, sin que interfiera con los niveles plasmáticos de melatonina y cortisol <sup>(210,211)</sup>.

Los efectos del aceite esencial de bergamota sobre la liberación de neurotransmisores en hipocampo de rata han sido estudiados tanto *in vivo* como *in vitro*. La administración i.p. de este aceite esencial incrementa de forma significativa los niveles extracelulares de GABA y en menor grado los de glutamato, efectos que no dependen del contenido en bergapteno, y son debidos principalmente a los monoterpenos <sup>(212)</sup>. Por vía inhalatoria, la esencia de bergamota a diferentes concentraciones ha evidenciado efecto ansiolítico en diferentes modelos experimentales en rata, al tiempo que atenúa la respuesta de la corticosterona al estrés agudo <sup>(213)</sup>.

TABLA 4. Origen y constituyentes mayoritarios de aceites esenciales de cítricos con efectos sobre el SNC<sup>(8, 203)</sup>.

	Naranja dulce	Naranja amarga	Neroli	Bergamota	Limón
Especie	<i>C. sinensis</i>	<i>C. aurantium</i> ssp. <i>aurantium</i>	<i>C. aurantium</i> ssp. <i>aurantium</i>	<i>C. aurantium</i> ssp. <i>bergamia</i>	<i>C. limon</i>
Droga	Epicarpio y mesocarpio fresco	Epicarpio y mesocarpio fresco	Flor fresca	Epicarpio y mesocarpio fresco	Epicarpio y mesocarpio fresco
Limoneno	92-97%	96-98%	9-18%	30-50%	56-78%
Linalol	0,2-0,7%	-	28-44%	6-15%	-
Acetato de linalilo	-	-	2-15%	23-35%	-
$\gamma$ -Terpineno	-	-	-	6-10,5%	6-12%
$\beta$ -Pinenol	0,02-0,3%	-	7-17%	-	7-17%

El limoneno, constituyente mayoritario de muchos de los aceites esenciales de cítricos, es un hidrocarburo monoterpénico que se puede presentar en dos formas estereoisómeras: el R-limoneno (que es el que predomina en los cítricos) y el S-limoneno. Ambos, por vía i.p. en ratones, inhiben el incremento de los niveles plasmáticos de corticosterona y de monoaminas cerebrales en situación de estrés agudo inducido, siendo más potente el efecto del S-limoneno. Estos efectos también los producen el  $\gamma$ -terpineno y el citral, constituyentes habituales en los aceites esenciales cítricos, hecho que permite sugerir que la administración oral de aceites esenciales con estos componentes, como por ejemplo el de limón, podría reducir el estrés físico y psicológico<sup>(214)</sup>.

Se ha descrito que el S-limoneno administrado a ratas por vía oral, durante una semana, provoca en condiciones normales un incremento de GABA y una reducción de glutamato en el cerebro, sin que se afecten los niveles de corticosterona en sangre. En cambio, en situación de estrés agudo, inducido por un estímulo eléctrico en la pata de las ratas, el cual conduce a un aumento tanto de la corticosterona plasmática como de la serotonina cerebral, la administración de S-limoneno revierte parcialmente estos efectos y atenúa la respuesta al estrés. La administración de flumazenil, un antagonista del receptor benzodiazepínico GABA<sub>A</sub>, revierte el efecto del S-limoneno, lo cual sugiere un mecanismo a través de este receptor<sup>(215)</sup>. Lima *et al.*

<sup>(216)</sup> encuentran que en ratones la inhalación de R-limoneno también provoca un efecto ansiolítico, pero en contraposición a los resultados del trabajo anterior la actividad no está relacionada con los receptores benzodiazepínicos, ya que no es bloqueada por el flumazenil.

Por su parte, Costa *et al.*<sup>(217)</sup> han demostrado que la actividad ansiolítica del aceite esencial de naranja amarga, tras administración oral a ratones tanto de una dosis única como de dosis repetidas durante 14 días, tiene lugar a través de una modulación serotoninérgica con implicación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, sin que se produzcan efectos adversos locomotores.

Asimismo, un estudio *in vitro* realizado con un homogenato de tejido cerebral de rata ha mostrado que el limoneno tiene una elevada afinidad por los receptores A<sub>2A</sub> de la adenosina, se une a ellos y actúa como agonista, provocando un aumento de las concentraciones citosólicas de cAMP y calcio, e induce la fosforilación del factor de transcripción CREB (*cAMP response element-binding*). Estos receptores están involucrados en diferentes procesos patológicos y tienen un importante papel en la regulación del sueño, lo cual viene evidenciado por el hecho de que los ligandos agonistas tienen interés potencial como inductores del sueño<sup>(218)</sup>.

La TABLA 5 sintetiza los principales mecanismos de acción del limoneno en relación con los trastornos del estado de ánimo.

TABLA 5. Mecanismos de acción descritos para el limoneno.

- ✓ ↑ GABA y ↓ glutamato cerebrales en condiciones normales
- ✓ ↓ Incremento de corticosterona plasmática y de serotonina cerebral en situación de estrés agudo
- ✓ Implicación del receptor GABA<sub>A</sub>
- ✓ Implicación del receptor 5-HT<sub>1A</sub>
- ✓ Agonista del receptor A<sub>2A</sub> de la adenosina

#### · Evidencias clínicas

En cuanto a las evidencias de la eficacia en humanos, en general los estudios clínicos son de bajo rigor y utilizan los aceites esenciales únicamente por vía inhalatoria.

Así, por ejemplo, Komori *et al.* <sup>(219)</sup>, basándose en el hecho de que el aroma de limón puede normalizar la inmunosupresión inducida por estrés y considerando que los trastornos psicósomáticos y psiquiátricos a menudo van asociados a una disregulación neuroendocrina y del sistema inmunitario, evaluaron la eficacia de un aroma cítrico, constituido mayoritariamente por una mezcla de aceites esenciales de limón, naranja y bergamota, en el tratamiento de la depresión. El estudio reunió 20 adultos afectados de depresión que recibían diferentes fármacos: imipramina, amitriptilina, amoxapina y maprotilina. De estos, 12 se sometieron adicionalmente al tratamiento con aroma de cítricos, que, mediante un difusor, era volatilizado de forma controlada día y noche en la habitación donde pasaban la mayor parte del día. Los otros 8 pacientes siguieron con el tratamiento convencional. Los resultados evidenciaron en ambos grupos una normalización de los niveles de cortisol y dopamina, así como de la función inmunitaria (CD4/8, NK), pero el tratamiento combinado resultó más eficaz que el tratamiento único con antidepresivos. Además, el tratamiento combinado permitió reducir notablemente la dosis de antidepresivos lo cual repercute en una incidencia más baja de efectos adversos.

También se ha descrito que el aceite esencial de naranja dulce, por inhalación, reduce el nivel de ansiedad y mejora el estado de ánimo en mujeres y niños que asisten a la consulta del dentista <sup>(220,221)</sup>. Particularmente, en un estudio aleatorizado, controlado y cruzado, efectuado en niños de entre 6 y 9 años que tenían que someterse a algún trata-

miento dental, la exposición al aceite esencial de naranja durante la intervención reduce de forma significativa los niveles de cortisol en saliva y la frecuencia del pulso, en relación con el grupo control <sup>(220)</sup>. En ambos ensayos el aceite esencial fue dispersado de manera controlada mediante un difusor en la sala donde se encontraban los pacientes.

En relación con la naranja amarga, se ha encontrado que la inhalación del aceite esencial durante 30 minutos reduce la ansiedad en pacientes con leucemia mieloide crónica previamente a la aspiración de médula <sup>(222)</sup>. También se ha evaluado el potencial ansiolítico de este aceite esencial, por inhalación, como terapia complementaria para reducir la ansiedad en pacientes consumidores de crack que se encuentran en período de abstinencia <sup>(223)</sup>. Por su parte, la esencia de neroli disminuye la ansiedad en la primera etapa del parto <sup>(224)</sup>.

El aceite esencial de bergamota, aunque ha sido poco investigado en el campo farmacológico, es el que dispone de más estudios clínicos <sup>(225)</sup>. Por vía inhalatoria reduce el estrés y la ansiedad en maestros de escuela elemental con sobrecarga de trabajo <sup>(226, 227)</sup>, así como la ansiedad previa a la cirugía ambulatoria en pacientes adultos <sup>(228)</sup>. Finalmente, un estudio piloto controlado, realizado con adultos que se encuentran en la sala de espera de un centro de atención de salud mental, demuestra que la inhalación de la esencia de bergamota durante 15 minutos, cada vez que acuden al centro, mejora su estado de ánimo sin provocar efectos adversos <sup>(229)</sup>.

En general, los aceites esenciales de cítricos son bien tolerados, aunque pueden producir alguna reacción de hipersensibilidad, especialmente por vía tópica. En particular, el aceite esencial de bergamota tiene un cierto riesgo de provocar fototoxicidad debido a su contenido en furocumarinas, principalmente el 5-metoxi-psoraleno (bergapteno), el cual también es potencialmente cancerígeno. Por este motivo, se recomienda evitar la exposición a radiaciones UV después de utilizar la esencia de bergamota. Sin embargo, ya hace años que, especialmente en preparados de uso tópico o cosméticos, se usa aceite esencial libre de bergapteno para evitar estos inconvenientes <sup>(230)</sup>.

#### Conclusiones

A partir de todo lo expuesto se puede concluir que:

La administración puntual por vía inhalatoria nasal de algunos aceites esenciales provoca en el hombre una mejora del estado emocional, constatada a partir de las respuestas generadas tanto en el ámbito del SNA como del SNC.

Estos efectos son el resultado combinado de la percepción del olor y de la actuación de los componentes de los aceites esenciales sobre zonas concretas del cerebro.

Algunos aceites esenciales, como el de lavanda o los de diferentes cítricos, tienen efectos beneficiosos en caso de síntomas leves o moderados de estrés, ansiedad y depresión, ya sea administrados por inhalación o por vía oral. El que presenta más evidencia de eficacia es el de lavanda para administración oral, que es comparable a la de otros fármacos ansiolíticos. El mecanismo de acción más importante implicado en estas actividades, aunque no el único, es la modulación serotoninérgica.

En general, estos aceites esenciales son bien tolerados y seguros a las dosis terapéuticas recomendadas, presentan una incidencia más baja de efectos secundarios que los fármacos convencionales y no provocan dependencia.

Así pues, los aceites esenciales pueden constituir un recurso terapéutico a tener en cuenta para el tratamiento del estrés, la ansiedad, el insomnio y la depresión, seguro y más económico que la mayoría de fármacos empleados usualmente en estos trastornos.

### Nota de la editorial

Este artículo es una traducción adaptada del discurso leído por la Dra. Roser Vila Casanovas en el acto de ingreso como académica correspondiente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, el 3 de Junio de 2019.

### Referencias bibliográficas

1. ACMCB (Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears). Diccionari Enciclopèdic de Medicina. Barcelona: Fundació Enciclopèdia Catalana, 1990.
2. WHO. Depression and other common mental disorders. Global health estimates. Geneva: WHO, 2017.
3. Kasper S. An orally administered lavender oil preparation (Silexan) for anxiety disorder and related conditions: an evidence based review. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013; 17 (Suppl. 1): 15-22.
4. Peñalver P. Aromaterapia. Tarragona: Lidervet S.L., 2005.
5. Morita E, Fukuda S, Nagano J, Hamajima N, Yamamoto H, Iwai Y, et al. Psychological effects of forest environments on healthy adults: Shinrin-yoku (forest-air bathing, walking) as a possible method of stress reduction. *Public Health* 2007; 121: 54-63.
6. Acció Natura. 2018. Selvans. Boscos terapèutics. [consulta el 10/06/2018]. Disponible en: <http://www.accionatura.org/explora/projectes/boscos/selvans-boscos-terapeutics/>
7. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare). European Pharmacopoeia. 9th Ed. (9.4). Strasbourg: Council of Europe, 2018.
8. Figueiredo AC, Barroso JG, Pedro LG, Scheffer JJC. Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components of essential oils. *Flav Fragr J* 2008; 23: 213-216.
9. Croteau R. Biochemistry of monoterpenes and sesquiterpenes of the essential oils. En: Cracker LE, Simon JE. (Eds.) Herbs, spices and medicinal plants: recent advances in botany, horticulture and pharmacology. Vol I, pp 81-133. Phoenix: Oryx Press, 1986.
10. Harborne JB, Turner BL. Plant Chemosystematics. London: Academic Press, 1984.
11. Vila R. Terpenoides. Olis essencials. En: Mániz S, Giner RM. (Eds.) Farmacognòsia: de la natura al medicament. València: Universitat de València, 2005.
12. Biswas KK, Foster AJ, Aung T, Mahmoud SS. Essential oil production: relationship with abundance of glandular trichomes in aerial surface of plants. *Acta Physiol Plant* 2009; 31: 13-19.
13. Pichersky E, Noel JP, Dudareva N. Biosynthesis of plant volatiles: nature's diversity and ingenuity. *Science* 2006; 311: 808-811.
14. Tissier A. Plant secretory structures: more than just reaction bags. *Curr Opin Biotechnol* 2018; 49: 73-79.
15. Tissier A, Morgan JA, Dudareva N. Plant volatiles: going "in" but not "out" of trichome cavities. *Trends Plant Sci* 2017; 22: 930-938.
16. Lange M, Rujan T, Martin W, Croteau R. Isoprenoid biosynthesis: the evolution of two ancient and distinct pathways across genomes. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2000; 97: 13172-13177.
17. Niinemets Ü, Loreto F, Reichstein M. Physiological and physico-chemical controls on foliar volatile organic compound emissions. *Trends Plant Sci* 2004; 9: 180-186.
18. Peñuelas J, Llusà J. Plant VOC emissions: making use of the unavoidable. *Trends Ecol Evol* 2004; 19: 402-404.
19. Rosenstiel TN, Ebbets AL, Khatri WC, Fall R, Monson RK. Induction of poplar leaf nitrate reductase: a test of extrachloroplastic control of isoprene emission rate. *Plant Biol* 2004; 6: 12-21.
20. Widhalm JR, Jaini R, Morgan JA, Dudareva N. Rethinking how volatiles are released from plant cells. *Trends Plant Sci* 2015; 20: 545-550.
21. Adebessin F, Widhalm JR, Boachon B, Lefèvre F, Pierman B, Lynch JH et al. Emission of volatile organic compounds from petunia flowers is facilitated by an ABC transporter. *Science* 2017; 356: 1386-1388.
22. Eberl F, Gershenzon J. Releasing plant volatiles, as simple as ABC. *Science* 2017; 356: 1334-1335.
23. Tschirsch A. Handbuch der Pharmacognosie. Leipzig: Chn-Herm. Tauchnitz, 1930.
24. Tétény P. Polychemismus bei ätherischöhlhaltigen Pflanzenarten. *Planta Med.*, 1975; 28: 244-256.
25. Kumari S, Pundhir S, Priya P, Jeena G, Punetha A, Chawla K, et al. EssOilDB: a database of essential oils reflecting terpene composition and variability in the plant kingdom. *Database* 2014; 2014:1-12.

26. Bandoni AL. Los recursos vegetales aromáticos en Latinoamérica. Su aprovechamiento industrial para la producción de aromas y sabores. CYTED. Buenos Aires: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata, 2003.
27. Barra A. Factors affecting chemical variability of essential oils: a review of recent developments. *Nat Prod Commun* 2009; 4: 1147-1154.
28. Rehman R, Hanif MA, Mushtaq Z, Mochona B, Qi X. Biosynthetic factories of essential oils: the aromatic plants. *Nat Prod Chem Res* 2016; 4: 227.
29. Franz C, Novak J. Sources of essential oils. En: Baser KHC, Buchbauer G. (Eds.) *Handbook of Essential Oils. Science, Technology and Applications*. 2nd Ed. pp 43-86. Boca Raton: CRC Press, 2016.
30. Angioni A, Barra A, Cereti E, Barile D, Coisson JD, Arlorio M, et al. Chemical composition, plant genetic differences, antimicrobial and antifungal investigation of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* L. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 3530-3535.
31. Echeverrigaray S, Agostini G, Atti-Serfini L, Paroul L, Pauletti GF, Atti dos Santos AC. Correlation between the chemical and genetic relationships among commercial thyme cultivars. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 4220-4223.
32. Skoula M, El Hilali I, Makris AM. Evaluation of the genetic diversity of *Salvia fruticosa* Mill. using RAPD markers and comparison with the essential oil profiles. *Biochem Syst Ecol* 1999; 27: 559-568.
33. Vieira RF, Grayer RJ, Paton A, Simon JE. Genetic diversity of *Ocimum gratissimum* L. based on volatile oil constituents, flavonoids and RAPD markers. *Biochem Syst Ecol* 2001; 29: 287-304.
34. Granger R, Passet J, Teulade-Arbousset G. Plantes médicinales à essences et chimiotaxonomie. *Rev Ital EPPoS* 1973; 55: 353-356.
35. Lawrence BM. Recent progress in essential oils (12). *Perfum Flavor* 1978; 6: 15-22.
36. Adzet T, Granger R, Passet J, San Martín R. Le polymorphisme chimique dans le genre *Thymus*: sa signification taxonomique. *Biochem Syst Ecol* 1977; 5: 269-272.
37. Granger R, Passet J. *Thymus vulgaris* spontané de France: races chimiques et chemotaxonomie. *Phytochemistry* 1973; 12: 1683-1691.
38. Cañigüeral S, Vila R, Vicario G, Tomás X, Adzet T. Chemometrics and essential oil analysis: chemical polymorphism in two *Thymus* species. *Biochem Syst Ecol* 1994; 22: 307-315.
39. Vila R, Freixa B, Cañigüeral S, Adzet T, Tomás X, Molins JJ. Composition and study of the variability of the essential oil of *Thymus funkii* Cosson. *Flav. Fragr. J.*, 1995; 10: 379-383.
40. Salgueiro L, Vila R, Tomi F, Figueiredo AC, Barroso JG, Cañigüeral S, et al. Variability of essential oils of *Thymus caespitosus* from Portugal. *Phytochemistry* 1997; 45: 307-311.
41. Salgueiro L, Vila R, Tomás X, Cañigüeral S, Proença da Cunha A, Adzet T. Composition and variability of the essential oils of *Thymus* species from section *Mastichina* from Portugal. *Biochem Syst Ecol* 1997; 25: 659-672.
42. Adzet T, Cañigüeral S, Gabaldà N, Ibáñez C, Tomás X, Vila R. Composition and variability of the essential oil of *Thymus willkommii*. *Phytochemistry* 1991; 30: 2289-2293.
43. Salgueiro L, Vila R, Tomás X, Tomi F, Cañigüeral S, Casanova J, et al. Chemical polymorphism of the essential oil of *Thymus carnosus* from Portugal. *Phytochemistry* 1995; 38: 391-396.
44. Salgueiro L, Vila R, Tomi F, Tomás X, Cañigüeral S, Casanova J, et al. Composition and infraspecific variability of essential oil from *Thymus camphoratus*. *Phytochemistry* 1997; 45: 1177-1183.
45. Salgueiro L, Proença da Cunha A, Tomás X, Cañigüeral S, Adzet A, Vila R. The essential oil of *Thymus villosus* ssp. *villosus* and its chemical polymorphism. *Flav Fragr J* 1997; 12: 117-122.
46. Salgueiro L, Vila R, Tomás X, Cañigüeral S, Paiva J, Proença da Cunha A, et al. Essential oil composition and variability of *Thymus lotocephalus* and *Thymus x mourae*. *Biochem Syst Ecol* 2000; 28: 457-470.
47. Salgueiro L, Vila R, Tomás X, Cañigüeral S, Paiva J, Proença da Cunha A, et al. Chemotaxonomic study on *Thymus villosus* from Portugal. *Biochem Syst Ecol* 2000; 28: 471-482.
48. Sáez F, Stahl-Biskup E. Essential oil polymorphism in the genus *Thymus*. En: Stahl-Biskup E., Sáez F. (Eds.) *Thyme. The genus Thymus. Medicinal and Aromatic Plants. Industrial Profiles*. pp 125-143. Boca Raton: CRC Press, 2002.
49. Williamson EM. En: Tisserand R, Young R. (Eds.) *Essential oil safety. A guide for health care professionals*. 2nd Ed. London: Churchill Livingstone, 2014.
50. Do TKT, Hadji-Minaglou F, Antoniotti S, Fernandez X. Authenticity of essential oils. *Trends Anal Chem* 2015; 66: 146-157.
51. Turek C, Stintzing FC. Stability of essential oils: a review. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2013; 12: 40-53.
52. Tomi F, Bradesi P, Bighelli A, Casanova J. Computer aided identification of individual components of essential oils using carbon-13 NMR spectroscopy. *J Magn Res* 1995; 1: 25-34.
53. Vila R, Milo B, Casanova J, Ferro EA, Cañigüeral S. Chemical composition of the essential oil from the leaves of *Piper fulvescens*, a plant traditionally used in Paraguay. *J. Ethnopharmacol.*, 2001; 76: 105-107.
54. Vila R, Tomi F, Mundina M, Santana AI, Solís PN, López JB, et al. Unusual composition of the essential oils from the leaves of *Piper aduncum*. *Flav Fragr J* 2005; 20: 67-69.
55. Zuzarte M, Salgueiro L. Essential oils chemistry. En: de Sousa DP. (Ed) *Bioactive Essential Oils and Cancer*. pp 19-61. Cham: Springer International Publishing, 2015.
56. Raut JS, Karuppaiyl SM. A status review on the medicinal properties of essential oils. *Ind Crops Prod* 2014; 62: 250-264.
57. Sharifi-Rad J, Sureda A, Tenore GC, Daglia M, Sharifi-Rad M, Valussi M, et al. Biological activities of essential oils: from plant chemoeology to traditional healing systems. *Molecules* 2017; 22: 70-125.

58. Franchomme P. La science des huiles essentielles médicinales. Paris: Guy Trédaniel, 2015.
59. Pérez-Rosés R, Risco E, Vila R, Peñalver P, Cañiguera S. Biological and nonbiological antioxidant activity of some essential oils. *J Agric Food Chem* 2016; 64: 4716-4724.
60. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils: a review. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 446-475.
61. Lahlou M. Essential oils and fragrance compounds: bioactivity and mechanisms of action. *Flavour Fragr J* 2004; 19: 159-165.
62. Buchbauer G, Jirovetz L, Jager W, Plank C, Dietrich H. Fragrance compounds and essential oils with sedative effects upon inhalation. *J Pharm Sci* 1993; 82: 660-664.
63. Tisserand R, Young R. Essential oil safety. A guide for health care professionals. 2nd Ed. London: Churchill Livingstone, 2014.
64. Kohlert C, van Rensen I, März R, Schindler G, Graefe EU, Veit M. Bioavailability and pharmacokinetics of natural volatile terpenes in animals and humans. *Planta Med* 2000; 66: 495-505.
65. Djilani A, Dicko A. The therapeutic benefits of essential oils. En: Bouayed J, Bohn T. (Eds.) Nutrition, well-being and health. pp 155-178. InTech Open Access Publisher, 2012.
66. Vila R, García-Tello D, Lanero A, Risco E, Vilà B, Brufau J, et al. Eugenol metabolism in chicken. 62nd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Guimarães (Portugal), 2014.
67. Dobetsberger C, Buchbauer G. Actions of essential oils on the central nervous system: an updated review. *Flavour Fragr J* 2011; 26: 300-316.
68. Perry N, Perry E. Aromatherapy in the management of psychiatric disorders. Clinical and neuropharmacological perspectives. *CNS Drugs* 2006; 20: 257-280.
69. Amores J, Maes P. Essence: olfactory interfaces for unconscious influence of mood and cognitive performance. Proceedings of the 2017 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems; Denver (USA). pp 28-34, 2017.
70. Crowe TP, West Greenly MH, Kantha Samy AG, Hsu WH. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci* 2018; 195: 44-52.
71. Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *Eur J Pharm Sci* 2000; 11: 1-18.
72. Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *J Pharm Sci* 2010; 99: 1654-1673.
73. Hanson LR, Frey WH. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative diseases. *BMC Neuroscience* 2008; 9 (Suppl 3): S5.
74. Satou T, Hayakawa M, Kasuya H, Masuo Y, Koike K. Mouse brain concentrations of  $\alpha$ -pinene, limonene, linalool, and 1,8-cineol following inhalation. *Flavour Fragr J* 2016; 32: 36-39.
75. Gottfried JA. Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol* 2006; 63: 44-69.
76. Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses* 2010; 35: 3-20.
77. Milardi D, Cacciola A, Calamuneri A, Ghilardi MF, Caminiti F, Cascio F, et al. The olfactory system revealed: non-invasive mapping by using constrained spherical deconvolution tractography in healthy humans. *Front Neuroanat* 2017; 11: 32.
78. Bushdid C, Magnusco MO, Vosshall LB, Keller A. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science* 2014; 343: 1370-1372.
79. Ignatieva EV, Levitsky VG, Yudin NS, Moshkin MP, Kolchanov NA. Genetic basis of olfactory cognition: extremely high level of DNA sequence polymorphism in promoter regions of the human olfactory receptor genes revealed using the 1000 Genomes Project data set. *Front Psychol* 2014; 5: 247.
80. Menashe I, Man O, Lancet D, Gilad Y. Different noses for different people. *Nat Genet* 2003; 34: 143-144.
81. Olender T, Waszak SM, Viavant M, Khen M, Ben-Asher E, Reyes A, et al. Personal receptor repertoires: olfaction as a model. *BMC Genomics* 2012; 13: 414.
82. Firestein, S. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 2001; 413: 211-218.
83. Lucero MT. Peripheral modulation of smell: fact or fiction? *Semin Cell Dev Biol* 2013; 24: 58-70.
84. Al Ain S, Frasnelli JA. Intranasal trigeminal chemoreception. En: Conn PM (Ed.) Conn's translational neuroscience. London: Academic Press, 2017.
85. Angelucci FL, Silva VV, Dal Pizzol C, Spir LG, Praes CEO, Maibach H. Physiological effect of olfactory stimuli inhalation in humans: an overview. *Int J Cosmet Sci* 2014; 36: 117-123.
86. Haze S, Sakai K, Gozu Y. Effects of fragrance inhalation on sympathetic activity in normal adults. *Jpn J Pharmacol* 2002; 90: 247-253.
87. Kadohisa M. Effects of odor on emotion, with implications. *Front Syst Neurosci* 2013; 7: 66.
88. Rolls ET. Limbic systems for emotion and memory, but no single limbic system. *Cortex* 2015; 62: 119-157.
89. Weber ST, Heuberger E. The impact of natural odors on affective states in humans. *Chem Senses* 2008; 33: 441-447.
90. Lim WC, Seo JM, Pyo HB, Lee BC. Stimulative and sedative effects of essential oils upon inhalation in mice. *Arch Pharm Res* 2005; 28: 770-774.
91. Umezu T, Sakata A, Ito H. Ambulation-promoting effect of peppermint oil and identification of its active constituents. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 69: 383-390.
92. Kovar KA, Gropper B, Friess D, Ammon HPT. Blood levels of 1,8-cineol and locomotor activity of mice after inhalation and oral administration of rosemary oil. *Planta Med* 1987; 53: 315-318.
93. Kagawa D, Jokura H, Ochiai R, Tokimitsu I, Tsubone H. The sedative effects and mechanism of action of cedrol inhalation

with behavioral pharmacological evaluation. *Planta Med* 2003; 69: 637-641.

94. Chioca LR, Antunes VDC, Ferro MM, Losso EM, Andreatini R. Anosmia does not impair the anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice. *Life Sci* 2013; 92: 971-975.

95. Buchbauer G. Methods in aromatherapy research. *Perf Flav* 1996; 21: 31-36.

96. Hongratanaworakit T. Physiological effects in aromatherapy. *Songklanakarinn J Sci Technol* 2004; 26: 117-125.

97. Vernet-Maury E, Alaoui-Ismaïli O, Dittmar A, Delhomme G, Chanel J. Basic emotions induced by odorants: a new approach based on autonomic pattern results. *J Auton Nerv Syst* 1999; 75: 176-183.

98. Alaoui-Ismaïli O, Vernet-Maury E, Dittmar A, Delhomme G, Chanel J. Odor hedonics: connection with emotional response estimated by autonomic parameters. *Chem Senses* 1997; 22: 237-248.

99. Bensafi M, Rouby C, Farget V, Bertrand B, Vigouroux M, Holley A. Autonomic nervous system responses to odours: the role of pleasantness and arousal. *Chem Senses* 2002; 27: 703-709.

100. Lorig TS. The application of electroencephalographic techniques to the study of human olfaction: a review and tutorial. *Int J Psychophysiol* 2000; 36: 91-104.

101. Sowndhararajan K, Kim S. Influence of fragrances on human psychophysiological activity: with special reference to human electroencephalographic response. *Sci Pharm* 2016; 84: 724-751.

102. Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Rouby C. Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgements. *Chem Neurosci* 2000; 11: 2711-2716.

103. Fulbright RK, Skudlarski P, Lacadie CM, Warrenburg S, Bowers A, Gore JC, Wexler BE. Functional MR imaging of regional brain responses to pleasant and unpleasant odors. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1721-1726.

104. Wang J, Rupprecht S, Sun X, Freiberg D, Crowell C, Cartisano E, et al. A free-breathing fMRI method to study human olfactory function. *J Vis Exp* 2017; 125, e54898. DOI: 10.3791/54898.

105. Herrera-Vega J, Treviño-Palacios CG, Orihuela-Espina F. Neuroimaging with functional near infrared spectroscopy: from formation to interpretation. *Infrared Phys Technol* 2017; 85: 225-237.

106. Igarashi M, Song C, Ikei H, Miyazaki Y. Effects of olfactory stimulation with perilla essential oil on prefrontal cortex activity. *J Altern Complement Med* 2014; 20: 545-549.

107. Igarashi M, Ikei H, Song C, Miyazaki Y. Effects of olfactory stimulation with rose and orange oil on prefrontal cortex activity. *Complement Ther Med* 2014; 22: 1027-1031.

108. Heuberger E. Central nervous system effects of essential oils in humans. En: Baser KHC, Buchbauer G. (Eds.) *Handbook of Essential Oils. Science, Technology and Applications*. 2nd Ed. pp 345-362. Boca Raton: CRC Press, 2016.

109. Sugawara Y, Tomota T, Tamura K. Perceived fragrance of essential oils in relation to type of work. *J Home Econ Jpn* 1998; 49: 1281-1290.

110. Sugawara Y, Hino Y, Kawasaki M, Hara C, Tamura K, Sugimoto N, et al. Alteration of perceived fragrance of essential oils in relation to type of work: a simple screening test for efficacy of aroma. *Chem Senses* 1999; 24: 415-421.

111. Sugawara Y, Shigetho A, Yoneda M, Tuchiya T, Matumura T, Hirano M. Relationship between mood change, odour and its physiological effects on humans while inhaling the fragrances of essential oils as well as linalool and its enantiomers. *Molecules* 2013; 18: 3312-3338.

112. Culpeper N. *The English physician or an astrologo-physical discourse of the vulgar herbs of this nation*. London, 1652.

113. Steinmetz MD. Action of essential oil of rosemary and certain of its constituents (eucalyptol and camphor) on the cerebral cortex of the rat in vitro. *J Toxicol Clin Exp* 1987; 7: 259-271.

114. Graham L, Wells DL, Hepper PG. The influent of olfactory stimulation on the behavioral of dogs housed in rescue shelter. *Appl Anim Behav Sci* 2005; 91: 143-153.

115. Hongratanaworakit T. Simultaneous aromatherapy massage with rosemary oil on humans. *Sci Pharm* 2009; 77: 375-387.

116. Diego MA, Jones NA, Field T, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, et al. Aromatherapy positively affects mood, EEG patterns of alertness and math computations. *Intern J Neurosci* 1998; 96: 217-224.

117. Sayorwan W, Ruangrungrisi N, Piriyaunyporn T, Hongratanaworakit T, Kotchabhakdi N, Siripornpanich V. Effects of inhaled rosemary oil on subjective feelings and activities of the nervous system. *Sci Pharm* 2013; 81: 531-542.

118. Degel J, Köster EP. Odors: implicit memory and performance effects. *Chem Senses* 1999; 24: 317-325.

119. Sayorwan W, Siripornpanich V, Piriyaunyporn T, Hongratanaworakit T, Kotchabhakdi N. The effects of lavender oil inhalation on emotional states, autonomic nervous system, and brain electrical activity. *J Med Assoc Thai* 2012; 95: 598-606.

121. Hongratanaworakit T, Buchbauer G. Human behavioral and physiological reactions to inhalation of sweet orange oil. *Acta Hort* 2005; 679: 75-81.

120. Sugano H. Effects of odors on mental function. *Chem Senses* 1989; 14: 303.

122. Heuberger E, Hongratanaworakit T, Böhm C, Weber R, Buchbauer G. Effects of chiral fragrances on human autonomic nervous system parameters and self-evaluation. *Chem Senses* 2001; 26: 281-292.

123. Watanabe E, Kutchta K, Kimura M, Rauwald HW, Kamei T, Imanishi J. Effects of bergamot (*Citrus bergamia* (Risso) Wright & Arn.) essential oil aromatherapy on mood states, parasympathetic nervous system activity, and salivary cortisol levels in 41 healthy females. *Forsch Komplementmed* 2015; 22: 43-49.

124. Gulluni N, Re T, Loiacono I, Lanzo G, Gori L, Macchi C, et al. Cannabis essential oil: a preliminary study for the evaluation of the brain effects. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018; volume 2018, article ID 1709182, 11 pages.
125. Bahi A, Al Mansouri S, Al Memari E, Al Ameri M, Nurulain SM, Ojha S.  $\beta$ -Caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. *Physiol Behav* 2014; 135: 119-124.
126. Gurgel do Vale T, Couto Furtado E, Santos Jr JG, Viana GSB. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. *Phyto-medicine* 2002; 9: 709-714.
127. Komiya M, Takeuchi T, Harada E. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. *Behav Brain Res* 2006; 172: 240-249.
128. Perry NSL, Houghton P, Theobald A, Jenner P, Perry EK. In-vitro inhibition of human erythrocyte acetylcholinesterase by *Salvia lavandulaefolia* essential oil and constituent terpenes. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52: 895-902.
129. Fukui H, Toyoshima K, Komaki R. Psychological and neuroendocrinological effects of odor of saffron (*Crocus sativus*). *Phytomedicine* 2011; 18: 726-730.
130. Tomi K, Kitao M, Murakami H, Matsumura Y, Hayashi T. Classification of lavender essential oils: sedative effects of *Lavandula* oils. *J Essent Oil Res* 2018; 30: 56-68.
131. Rezaee R, Hosseinzadeh H. Safranal: from an aromatic natural product to a rewarding pharmacological agent. *Iran J Basic Med Sci* 2013; 16: 12-26.
132. WHO. Mental disorders. 2018. [consulta el 20/06/2018]. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
133. Montes P, Ruiz-Sánchez E, Rojas C, Rojas P. Ginkgo biloba extract 761: a review of basic studies and potential clinical use in psychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015; 14: 132-149.
134. Dell'Osso B, Palazzo MC, Oldani L, Altamura AC. The noradrenergic action in antidepressant treatments: pharmacological and clinical aspects. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17: 723-732.
135. Lis-Balchin M. Aromatherapy with essential oils. En: Baser KHC, Buchbauer G. (Eds.) *Handbook of Essential Oils. Science, Technology and Applications*. 2nd Ed. pp 619-655. Boca Raton: CRC Press, 2016.
136. Hur MH, Song JA, Lee J, Lee MS. Aromatherapy for stress reduction in healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Maturitas* 2014; 79: 362-369.
137. Lillehei AS, Halcon LL. A systematic review of the effect of inhaled essential oils on sleep. *J Altern Complement Med* 2014; 20: 441-451.
138. Sánchez-Vidaña DI, Ngai SPC, He W, Chow JKW, Lau BWM, Tsang HWH. The effectiveness of aromatherapy for depressive symptoms: A systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; volume 2017, article ID 5869315, 21 pages.
139. EMA (European Medicines Agency) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Miller, flos. London: EMA, 2012. Doc. Ref.: EMA/HMPC/143183/2010.
140. EMA (European Medicines Agency) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum. London: EMA, 2012. Doc. Ref.: EMA/HMPC/143181/2010.
141. ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). *ESCOP Monographs*, 2nd Ed., Suppl. 2009. Exeter: ESCOP, 2009.
142. Aprotosoae AC, Hncianu M, Costache II, Miron A. Linalool: a review on a key odorant molecule with valuable biological properties. *Flav Fragr J* 2014; 29: 193-219.
143. Cavanagh HMA, Wilkinson JM. Biological activities of lavender essential oil. *Phytother Res* 2002; 16: 301-308.
144. Koulivand PH, Ghadir MK, Gorji A. Lavender and the nervous system. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; volume 2013, article ID 681304, 10 pages.
145. Elisabetsky E, Silva Brum LF, Souza DO. Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models. *Phytomedicine* 1999; 6: 107-113.
146. Linck VM, Lourenço da Silva A, Figueiró M, Piato AL, Herrmann AP, Dupont Birk F, et al. Inhaled linalool-induced sedation in mice. *Phytomedicine* 2009; 16: 303-307.
147. Guzmán-Gutiérrez SL, Gómez-Cansino R, García-Zebadúa JC, Jiménez-Pérez NC, Reyes-Chilpa R. Antidepressant activity of *Litsea glaucescens* essential oil: identification of  $\beta$ -pinene and linalool as active principles. *J Ethnopharmacol* 2012; 143: 673-679.
148. Bradley BF, Starkey NJ, Brown SL, Lea RW. Anxiolytic effects of *Lavandula angustifolia* odour on the Mongolian gerbil elevated plus maze. *J Ethnopharmacol* 2007; 111: 517-525.
149. Shaw D, Annett JM, Doherty B, Leslie JC. Anxiolytic effects of lavender oil inhalation on open-field behaviour in rats. *Phytomedicine* 2007; 14: 613-620.
150. Takahashi M, Yamanaka A, Asanuma C, Asano H, Satou T. Anxiolytic-like effect of inhalation of essential oil from *Lavandula officinalis*: investigation of changes in 5-HT turnover and involvement of olfactory stimulation. *Nat Prod Commun* 2014; 9: 1023-1026.
151. Umezu T, Nagano K, Ito H, Kosakai K, Sakaniwa M, Morita M. Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituents. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 85: 713-721.
152. Shaw D, Norwood K, Leslie JC. Chlordiazepoxide and lavender oil alter unconditioned anxiety-induced c-fos expression in the rat brain. *Behav Brain Res* 2011; 224: 1-7.
153. Linck VM, da Silva AL, Figueiró M, Caramão EB, Moreno PRH, Elisabetsky E. Effects of linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine* 2010; 17: 679-683.
154. Dos Santos ERQ, Maia CSF, Fontes Jr EA, Melo AS, Pinheiro BG, Maia JGS. Linalool-rich essential oils from the Amazon

display antidepressant-type effect in rodents. *J Ethnopharmacol* 2018; 212: 43-49.

155. Silva Brum LF, Elisabetsky E, Souza D. Effects of linalool on [3H] MK801 and [3H] muscimol binding in mouse cortical membranes. *Phytother Res* 2001; 15: 422-425.

156. Silva Brum LF, Emanuelli T, Souza DO, Elisabetsky E. Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. *Neurochem Res* 2001; 26: 191-194.

157. Elisabetsky E, Marschner J, Souza DO. Effects of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochem Res* 1995; 20: 461-465.

158. López V, Nielsen B, Solas M, Ramírez MJ, Jäger AK. Exploring pharmacological mechanisms of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on central nervous system targets. *Front Pharmacol* 2017; 8: 280.

159. Schuwald AM, Nöldner M, Wilmes T, Klugbauer N, Leuner K, Müller W. Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels. *PLoS One* 2013; 8(4): e59998.

160. Kalk NJ, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR. The role of central noradrenergic dysregulation in anxiety disorders: evidence from clinical studies. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 3-16.

161. Musazi L, Racagni G, Popoli M. Stress, glucocorticoids and glutamate release: effects of antidepressant drugs. *Neurochem Int* 2011; 59: 138-149.

162. Re L, Barocci S, Sonnino S, Mencarelli A, Viviani C, Paolucci G, Scarpantonio A, et al. Linalool modifies the nicotinic receptor-ion channel kinetics at the mouse neuromuscular junction. *Pharmacol Res* 2000; 42: 177-181.

163. Machado-Vieira R, Henter IO, Zarate Jr CA. New targets for antidepressant action. *Prog Neurobiol* 2017; 152: 21-37.

164. Chioca LR, Ferro MM, Baretta IP, Oliveira SM, Silva CR, Ferreira J, Losso EM, et al. Anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice: participation of serotonergic but not GABAA/benzodiazepine neurotransmission. *J Ethnopharmacol* 2013; 147: 412-418.

165. Guzmán-Gutiérrez SL, Bonilla-Jaime H, Gómez-Cansino R, Reyes-Chilpa R. Linalool and  $\beta$ -pinene exert their antidepressant-like activity through the monoaminergic pathway. *Life Sci* 2015; 128: 24-29.

166. Baldinger P, Höflich AS, Mitterhauser M, Hahn A, Rami-Mark C, Spies M, et al. Effects of Silexan on the serotonin-1A receptor and microstructure of human brain: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study with molecular and structural neuroimaging. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 18.

167. Spindelegger C, Lanzenberger R, Wadsak W, Mien LK, Stein P, Mitterhauser M, et al. Influence of escitalopram treatment on 5-HT 1A receptor binding in limbic regions in patients with anxiety disorders. *Mol Psychiatry* 2009; 14:1040-1050.

168. Hardy M, Kirk-Smith MD, Strecht DD. Replacement of drug treatment for insomnia y ambient odour. *The Lancet* 1995; 346: 701.

169. Lewith GT, Godfrey AD, Prescott P. A single-blinded, randomized pilot study evaluating the aroma of *Lavandula angustifolia* as a treatment for mild insomnia. *J Altern Complement Med* 2005; 11: 631-637.

170. Chien LW, Cheng SL, Liu CF. The effect of lavender aromatherapy on autonomic nervous system in midlife women with insomnia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; volume 2012, article ID 740813, 8 pages.

171. Buckle J. *Clinical Aromatherapy. Essential oils in healthcare*. 3rd Ed. St. Louis: Elsevier, 2015.

172. Fisman KL, Pilkington K. Lavender and sleep: a systematic Review of the evidence. *Eur J Integr Med* 2012; 4: e436-e447.

173. Smith Lillehei A, Halcón LL, Savik K, Reis R. Effect of inhaled lavender and sleep hygiene on self-reported sleep issues: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med* 2015; 21: 430-438.

174. Kawai H, Tanaka S, Nakamura C, Ishibashi T. Effects of essential oil inhalation on objective and subjective sleep quality in healthy university students. *Sleep Biol Rythms* 2018; 16: 37-44.

175. Perry R, Terry R, Watson LK, Ernst E. Is lavender an anxiolytic drug? A systematic review of randomised clinical trials. *Phytomedicine* 2012; 19: 825-835.

176. Kritsidima M, Newton T, Asimakopoulou K. The effects of lavender scent on dental patient anxiety levels: a cluster randomised-controlled trial. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010; 38: 83-87.

177. Lehrner J, Marwinski G, Lehr S, Jöhren P, Deecke L. Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol Behav* 2005; 86: 92-95.

178. Franco L, Blanck TJJ, Dugan K, Kline R, Shanmugam G, Galotti A, et al. Both lavender fleur oil and unscented oil aromatherapy reduce preoperative anxiety in breast surgery patients: a randomized trial. *J Clin Anesth* 2016; 33: 243-249.

179. Karaman T, Karaman S, Dogru S, Tapar H, Sahin A, Suren M, et al. Evaluating the efficacy of lavender aromatherapy on peripheral venous cannulation pain and anxiety. *Complement Ther Clin Pract* 2016; 23: 64-68.

180. Karadag E, Samancioglu S, Ozden D, Bakir E. Effects of aromatherapy on sleep quality and anxiety of patients. *Nurse Crit Care* 2015; 22: 105-112.

181. Kianpour M, Mansouri A, Mehrabi T, Asghari G. Effect of lavender scent inhalation on prevention of stress, anxiety and depression in the postpartum period. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2016; 21: 197-201.

182. Matsumoto T, Asakura K, Hayashi T. Does lavender aromatherapy alleviate premenstrual emotional symptoms?: a randomized crossover trial. *Biopsychosoc Med* 2013; 7: 12.

183. Field T, Field T, Cullen C, Llargie S, Diego M, Schanberg S, et al. Lavender bath oil reduces stress and crying and enhances sleep in very young infants. *Early Hum Dev* 2008; 84: 399-401.

184. Holmes C, Hopkins V, Hensford C, MacLaughlin V, Wilkinson D, Rosenvinge H. Lavender oil as a treatment for agitated behaviour in severe dementia: a placebo controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 305-308.
185. Wan-ki Lin P, Chan W, Fung-leung Ng B, Chiu-wa Lam L. Efficacy of aromatherapy (*Lavandula angustifolia*) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 405-410.
186. Moorman Li R, Gilbert B, Orman A, Aldridge P, Leger-Krall S, Anderson C, et al. Evaluating the effects of diffused lavender in an adult day care center for patients with dementia in an effort to decrease behavioral issues: a pilot study. *J Drug Assess* 2017; 6: 1-5.
187. Bradley BF, Brown SL, Chu S, Lea RW. Effects of orally administered lavender essential oil on responses to anxiety-provoking film clips. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24: 319-330.
188. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Dienel A, et al. Silexan, an orally administered *Lavandula* oil preparation, is effective in the treatment of "subsyndromal" anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25: 277-287.
189. Kasper S, Anghelescu I, Dienel A. Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep - a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1960-1967.
190. Kasper S, Volz HP, Dienel A, Schläfke S. Efficacy of Silexan in mixed anxiety-depression - a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 331-140.
191. Uehleke B, Schaper S, Dienel A, Schläfke S, Stange R. Phase II trial on the effects of Silexan in patients with neurasthenia, post-traumatic stress disorder or somatization disorder. *Phytomedicine* 2012; 19: 665-671.
192. Fi ler M, Quante A. A case series on the use of lavender oil capsules in patients suffering from major depressive disorder and symptoms of psychomotor agitation, insomnia and anxiety. *Complement Ther Med* 2014; 22: 63-69.
193. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomized study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine* 2010; 17: 94-99.
194. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Schläfke S, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder – a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 859-869.
195. Kasper S, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Koch E, Dienel A. Silexan in anxiety disorders: clinical data and pharmacological background. *World J Biol Psychiatry* 2017; DOI: 10.1080/15622975.2017.1331046.
196. Kasper S, Möller HJ, Volz HP, Schläfke S, Dienel A. Silexan in generalized anxiety disorder: investigation of the therapeutic dosage range in a pooled data set. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32: 195-204.
197. Doroshenko O, Rokitta D, Zadoyan G, Klement S, Schlafke S, Dienel A, et al. Drug cocktail interaction study on the effect of the orally administered lavender oil preparation Silexan on cytochrome P-450 enzymes in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 987-993.
198. Heger-Mahn D, Pabst G, Dienel A, Schläfke S, Klipping C. No interacting influence of lavender oil preparation Silexan on oral contraception using an ethinyl estradiol/levonorgestrel combination. *Drugs R D* 2014; 14: 265-272.
199. Greenberg MJ, Slyer JT. Effectiveness of Silexan oral lavender essential oil compared to inhaled lavender essential oil aromatherapy on sleep in adults: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2017; 15: 961-970.
200. Akhondzadeh S, Kashani L, Foteh A, Jarvandi S, Mobaseri M, Moin M, et al. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 123-127.
201. Nikfarjam, M, Parvin N, Assarzagdegan N, Asghari S. The effects of *Lavandula angustifolia* Mill. infusion on depression in patients using citalopram: a comparison study. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15: 734-739.
202. Pimenta FCF, Correia NA, Albuquerque KLG, de Sousa DP, da Rosa MRD, Pimenta MBF, et al. Naturally occurring anxiolytic substances from aromatic plants of genus *Citrus*. *J Med Plants Res* 2012; 63: 342-347.
203. Bruneton J. *Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales*. 5<sup>a</sup> Ed. Paris: Tec & Doc Lavoisier, 2016.
204. Shibata H, Fujiwara R, Iwamoto M, Matsuoka H, Yokoyama MM. Recovery of PFC in mice exposed to high pressure stress by olfactory stimulation with fragrance. *Int J Neurosci* 1990; 51: 245-247.
205. Komori T, Fujiwara R, Tanida M, Nomura J. Potential antidepressant effects of lemon odor in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5: 477-480.
206. Lopes Campêlo LM, Gonçalves e Sá C, de Almeida AAC, Pereira da Costa J, Costa Marques TH, Mendes Feitosa C, et al. Sedative, anxiolytic and antidepressant activities of *Citrus limon* essential oil in mice. *Pharmazie* 2011; 66: 623-627.
207. Carvalho-Freitas MIR, Costa M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 1629-1633.
208. Pultrini AM, Galindo LA, Costa M. Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. *Life Sci* 2006; 78: 1720-1725.
209. Saketi S, Bananej M, Hadipour Jahromy, M. Effect of *Citrus aurantium* L. essential oil and its interaction with fluoxetine on anxiety in male mice. *J Behav Brain Sci* 2014; 4: 285-290.

210. Faturi CB, Leite JR, Alves PB, Canton AC, Teixeira-Silva F. Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 605-609.
211. Wolffbüttel AN, Zamboni A, Becker G, dos Santos MK, Borille BT, Mariotti KC, et al. Citrus essential oils inhalation by mice: behavioral testing, GCMS plasma analysis, corticosterone, and melatonin levels evaluation. *Phytother Res* 2018; 32: 160-169.
212. Morrone LA, Rombolà L, Pelle C, Corasaniti MT, Zappettini S, Paudice P, et al. The essential oil of bergamot enhances the levels of amino acid neurotransmitters in the hippocampus of rat: implication of monoterpene hydrocarbons. *Pharmacol Res* 2007; 55: 255-262.
213. Saiyudthong S, Marsden CA. Acute effects of bergamot oil on anxiety-related behaviour and corticosterone level in rats. *Phytother Res* 2011; 25: 858-862.
214. Fukumoto S, Morishita A, Furutachi K, Terashima T, Nakayama T, Yokogoshi H. Effect of flavour components in lemon essential oil on physical or psychological stress. *Stress Health* 2008; 24: 3-12.
215. Zhou W, Yoshioka M, Yokogoshi H. Sub-chronic effects of S-limonene on brain neurotransmitter levels and behavior of rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2009; 55: 367-373.
216. Lima NGPB, de Sousa DP, Pimenta FCF, Alves MF, de Souza FS, Macedo RO, et al. Anxiolytic-like activity and GC-MS analysis of (R)-(+)-limonene fragrance, a natural compound found in food and plants. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 103: 450-454.
217. Costa CARA, Cury TC, Cassettari BO, Takahira RK, Flório JC, Costa M. Citrus aurantium L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT<sub>1A</sub>-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: article 42, 10 pages.
218. Park HM, Lee JH, Yaoyao J, Jun HJ, Lee SJ. Limonene, a natural cyclic terpene, is an agonistic ligand for adenosine A<sub>2A</sub> receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 345-348.
219. Komori T, Fujiwara R, Tanida M, Nomura J, Yokoyama MM. Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. *NeuroImmunoModulation* 1995; 2: 174-180.
220. Jafarzadeh M, Arman S, Pour FF. Effect of aromatherapy with orange essential oil on salivary cortisol and pulse rate in children during dental treatment: a randomized controlled clinical trial. *Adv Biomed Res* 2013; 2: 10.
221. Lehrner J, Eckersberger C, Walla P, Pötsch G, Deecke L. Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patients. *Physiol Behav* 2000; 71: 83-86.
222. Pimenta FCF, Alves MF, Pimenta MBF, Melo SAL, de Almeida AAF, Leite JR, Pordeus LCM, et al. Anxiolytic effect of Citrus aurantium L. on patients with chronic myeloid leukemia. *Phytother Res* 2016; 30: 613-617.
223. Neto GC, Braga JEF, Alves MF, Pordeus LCM, dos Santos SG, Scotti MT, et al. Anxiolytic effect of Citrus aurantium L. in crack users. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; 2017: article ID 7217619, 8 pages.
224. Namazi M, Akbari SAA, Mojab F, Talebi A, Majd HA, Jammesari S. Aromatherapy with Citrus aurantium oil and anxiety during the first stage of labor. *Iran Red Crescent Med* 2014; 16: e18371. doi: 10.5812/ircmj.18371.
225. Manucci C, Navarra M, Calapai F, Squeri R, Gangemi S, Calapai G. Clinical pharmacology of Citrus bergamia: a systematic review. *Phytother Res* 2017; 31: 27-39.
226. Chang KM, Shen CW. Aromatherapy benefits autonomic nervous system regulation for elementary school faculty in Taiwan. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; volume 2011, article ID 946537, 7 pages.
227. Liu SH, Lin TH, Chang KM. The physical effects of aromatherapy in alleviating work-related stress on elementary school teachers in Taiwan. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: article ID 853809, 7 pages.
228. Ni CN, Hou WH, Kao CC, Chang ML, Yu LF, Wu CC, et al. The anxiolytic effect of aromatherapy on patients awaiting ambulatory surgery: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: article ID 927419, 5 pages.
229. Han X, Gibson J, Eggett DL, Parker TL. Bergamot (Citrus bergamia) essential oil inhalation improves positive feelings in the waiting room of a mental health treatment center. A pilot study. *Phytother Res* 2017; 31: 812-816.
230. Navarra M, Mannucci C, Delbò M, Calapai G. Citrus bergamia essential oil: from basic research to clinical application. *Front Pharmacol* 2015; 6: article 36. 7 pages.