

RESUMEN.

Las plantas son un valioso recurso dentro de la medicina natural, sobre todo en nuestra cultura todavía se usan las plantas y sus aceites para el tratamiento de distintas patologías, por lo que este estudio se centró en el efecto analgésico de los aceites esenciales de *Cymbopogon citratus* (Hierba Luisa) y *Ruta graveolens* (Ruda) formulados como conos nasales; y su efectividad fue probada frente a un cono nasal placebo.

Se probó su efectividad en 42 pacientes que presenten cefaleas por ingesta de etanol, de los cuales 27 fueron mujeres y 15 hombres. Se usaron 11 conos nasales de *Cymbopogon citratus* (Hierba Luisa) y 11 conos nasales de *Ruta graveolens* (Ruda), como control negativo se usó 10 conos nasales de aceite de almendras (placebo) y como control positivo 10 tabletas de paracetamol de 500mg vía oral.

Los resultados obtenidos fueron que los aceites esenciales de ambas especies son efectivos contra la cefalea post ingesta alcohólica.

Palabras claves: *Cymbopogon citratus*, *Ruta graveolens*, aceites esenciales, cefalea por etanol, conos nasales, efecto analgésico, vía nasal.

ÍNDICE.

AGRADECIMIENTOS.....	1
RESUMEN.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	3

CAPÍTULO 1.

1 INTRODUCCIÓN	13
1.1 ACEITES ESENCIALES.....	13
1.1.1 DEFINICIÓN:.....	13
1.1.2 CARACTERÍSTICAS:.....	14
1.1.3 CLASIFICACIÓN:.....	14
1.1.4 DISTRIBUCIÓN Y ESTADO NATURAL:	14
1.1.5 FUNCIÓN DE LOS ACEITES ESENCIALES EN LOS VEGETALES:	15
1.1.6 COMPOSICIÓN FITOQUÍMICA:	15
1.1.7 OBTENCIÓN:	17
1.1.8 CALIDAD:.....	17
1.1.9 APLICACIONES Y USOS:	18
1.1.10 TOXICIDAD:.....	18
1.2 DESCRIPCIÓN BOTÁNICA Y FARMACOLÓGICA DE LAS ESPECIES UTILIZADAS.....	19
1.2.1 <i>Cymbopogon citratus</i> (Hierba Luisa):	19
1.2.1.1 Familia:.....	19
1.2.1.2 Descripción Botánica:.....	19
1.2.1.3 Composición:.....	20
1.2.1.4 Usos:	21
1.2.1.5 Efecto analgésico:	21
1.2.2 <i>Ruta graveolens</i> (Ruda):	22
1.2.2.1 Familia:.....	22
1.2.2.2 Descripción botánica:	22
1.2.2.3 Composición:.....	23
1.2.2.4 Usos:	23

AUTORES:	2
ROSANA SALDAÑA M.	
VERÓNICA TORRES V.	

1.2.2.5	Efecto analgésico:	23
1.3	EXTRACCIÓN POR ARRASTRE DE VAPOR.	24
1.3.1	LEY DE DALTON.	24
1.4	ETANOL	24
1.4.1	DEFINICIÓN:.....	24
1.4.2	INGESTA Y METABOLISMO:	25
1.4.3	OXIDACIÓN HEPÁTICA DEL ETANOL:	26
1.4.4	EXCRECIÓN:	28
1.4.5	DETERMINACIÓN ALCOHOLEMIA:.....	28
1.5	CEFALEAS POST INGESTA DE ETANOL (RESACA)	30
1.5.1	DEFINICIÓN:.....	30
1.5.2	ORIGEN Y CAUSAS:	30
1.5.3	TRATAMIENTO:.....	31
1.6	CONOS NAALES.	32
1.6.1	DEFINICIÓN:.....	32
1.6.2	MECANISMO DE ACCIÓN.	32

CAPÍTULO 2.

2	MATERIALES Y MÉTODOS:.....	34
2.1	MÉTODOS:	34
2.1.1	MUESTRAS VEGETALES:	34
2.1.1.1	Selección:.....	34
2.1.1.2	Lavado:	34
2.1.1.3	Secado:	35
2.1.1.4	Triturado:.....	35
2.1.2	EXTRACCIÓN DE ACEITES ESCENCIALES POR ARRASTRE DE VAPOR.	35
2.1.2.1	Procedimiento:	35
2.1.3	FORMULACIÓN Y PREPARACIÓN DE LOS CONOS NAALES.	37
2.1.3.1	Fórmula:	37
2.1.3.2	Cálculos para la formulación de los conos nasales de Hierba Luisa (<i>Cymbopogon citratus</i>) y de Ruda (<i>Ruta graveolens</i>). ...	37

2.1.3.2.1	Preparación del vehículo:.....	37
2.1.3.2.2	Aceite esencial al 2,5% para 18 inhaladores de cada planta:.....	38
2.1.3.3	Procedimiento de los conos nasales de Hierba Luisa (<i>Cymbopogon citratus</i>) y de Ruda (<i>Ruta graveolens</i>):	38
2.1.3.4	Conos nasales control negativo (aceite de almendras.)....	38
2.1.3.4.1	Fórmula:.....	38
2.1.3.4.2	Cálculos:	39
2.1.3.4.3	Procedimiento:	39
2.1.4	MUESTREO:	39
2.1.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	40

CAPÍTULO 3.

3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	42
3.1	DATOS DESCRIPTIVOS.....	42
3.2	RESULTADOS	43
3.3	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	44
3.4	DISCUSIÓN:.....	48
3.5	CONCLUSIONES:.....	49

ANEXOS.

4	ANEXOS:.....	50
4.1	ANEXO: CONSENTIMIENTO INFORMADO Y FORMULARIO.....	50
4.1.1	CONSENTIMIENTO INFORMADO.	50
4.1.2	FORMULARIO PARA LOS PACIENTES.	52
4.2	ANEXO: BASE DE DATOS.	54
4.3	ANEXOS: CÁLCULOS ESTADÍSTICO.....	66
4.3.1	H ₀₁ :	66
4.3.2	H ₀₂ :	66
4.3.3	H ₀₃ :	67

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

5	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	68
---	-----------------------------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1: <i>Cymbopogon citratus</i> .	19
Figura 2: Principales compuestos del aceite esencial de <i>Cymbopogon citratus</i> .	21
Figura 3: <i>Ruta graveolens</i> .	22
Figura 4: El alcohol en el organismo.	26
Figura 5: Metabolismo del alcohol.	27
Figura 6: Anatomía de la vía olfatoria.	33
Figura 7: Proceso de destilación por arrastre de vapor utilizando una trampa tipo Clevenger.	36

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1: Correlación entre alcoholemia y síntomas.	30
Tabla 2: Distribución de los conos nasales y control positivo entre los pacientes.	42
Tabla 3: Resultados cualitativos generales del efecto analgésico de los conos nasales y placebo.	43
Tabla 4: Efecto analgésico de los conos nasales y placebo según el sexo de los pacientes.	43
Tabla 5: Efecto analgésico de los conos nasales de <i>Cymbopogon citratus</i> y <i>Ruta graveolens</i> según el tipo de licor ingerido.	44



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, María Verónica Torres Vintimilla, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Bioquímica Farmacéutica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.



María Verónica Torres Vintimilla
0103548509



Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, María Verónica Torres Vintimilla, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.



María Verónica Torres Vintimilla
0103548509



Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316
e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103
Cuenca - Ecuador



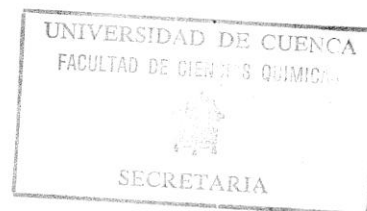
UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, Janneth Rosana Saldaña Medina, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Bioquímica Farmacéutica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.



Janneth Rosana Saldaña Medina.
0104171020



Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

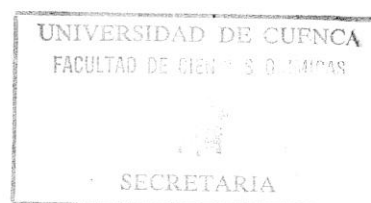
Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316
e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103
Cuenca - Ecuador



UNIVERSIDAD DE CUENCA
Fundada en 1867

Yo, Janneth Rosana Saldaña Medina, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.


Janneth Rosana Saldaña Medina.
0104171020



Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316
e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103
Cuenca - Ecuador

UNIVERSIDAD DE CUENCA



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

Efecto analgésico de aceites esenciales de Hierba Luisa (*Cymbopogon citratus*), Ruda (*Ruta graveolens*), formulados como conos nasales.

Tesis previa a la obtención del Título
de Bioquímico Farmacéutico.

AUTORES:

JANNETH ROSANA SALDAÑA MEDINA
MARÍA VERÓNICA TORRES VINTIMILLA.

DIRECTOR:

DR. FABIAN LEÓN TAMARIZ Ph.D.

CUENCA-ECUADOR

2012

AGRADECIMIENTOS.

Queremos agradecer de manera muy especial a nuestro Director de Tesis el Dr. Fabián León Tamariz, que supo como guiarnos a través de este proceso con sus consejos y conocimientos.

De igual manera queremos agradecer a la Dra. Isabel Wilches por la ayuda y el apoyo que nos brindó, al Ing. Vladimiro Tobar por su ayuda brindada en el estudio estadístico y a todo el personal del proyecto VLIR de plantas medicinales por su colaboración e interés brindado a este proyecto.

También queremos agradecer a la Dra. Ruth Rosas por brindarnos su ayuda y conocimientos en el desarrollo del tema.

Y por ultimo queremos agradecer a las personas que se prestaron para este estudio, ya que sin su apoyo no hubiera sido posible realizarlo.

Rosana y Verónica.

JUSTIFICACION.

El aumento de la confianza en el uso de plantas medicinales y productos derivados se ve reflejado por su empleo mayoritario tanto en países en vías de desarrollo (80%), como en los países desarrollados (50-60%). Esta realidad se puede potenciar aún más en un país como el Ecuador, poseedor de una enorme biodiversidad y de un importante bagaje de conocimientos ancestrales sobre el empleo de plantas como alternativa curativa. ⁽¹⁾

Por esta razón nuestro estudio se enfocó en la producción y evaluación de una forma farmacéutica consistente en conos nasales que contiene aceites esenciales de dos plantas que según la bibliografía citada poseen un efecto analgésico. El objetivo en el empleo de la vía intranasal es depositar las partículas olorosas en la mucosa y de esta manera alcance el córtex olfativo, modificando algunos neuroquímicos y así aliviar el dolor. Los factores que influyen en la absorción son de tipo anatómico, fisiológico y otros relacionados con las propiedades del fármaco y los sistemas de administración. ⁽²⁾

CAPÍTULO 1

1 INTRODUCCIÓN

Las plantas y sus derivados hoy en día constituyen un valioso recurso en la medicina, ya que cada vez es mayor la población que accede a la fitoterapia como alternativa a los fármacos convencionales.

Según la OMS una planta medicinal es cualquier espécimen vegetal que contenga principios activos que puedan ser utilizados con fines terapéuticos o que estos principios activos puedan ser precursores de nuevos fármacos. ⁽¹⁾

Actualmente se pueden encontrar nuevos agentes activos desde el punto de vista farmacológico, a partir de materia más económica como son las plantas medicinales, dentro de estos agentes activos podemos mencionar a los aceites esenciales o volátiles presentes en muchas especies vegetales y mostrando un variado número de efectos farmacológicos como el de antimicrobianos, relajantes, analgésicos entre otros.⁽³⁾ Este trabajo en particular se centrará en la valoración de la actividad analgésica de las especies: *Cymbopogon citratus* (Hierba Luisa) y *Ruta graveolens* (Ruda).

1.1 ACEITES ESENCIALES.

1.1.1 DEFINICIÓN:

Según el Instituto de Investigación de Recursos Biológico “Alexander von Humboldt” en su libro “Estudio del Mercado Colombiano de Aceites Esenciales”; se define a los aceites esenciales como la mezcla de componentes volátiles productos del metabolismo secundario de las plantas en cuya composición interviene una porción de hidrocarburos de la serie polimetilénica del grupo de los terpenos que responden a la fórmula $(C_5H_8)_n$

junto con otros compuestos casi siempre oxigenados (alcoholes, esteres, éteres, aldehídos y compuestos fenólicos) que son los que transmiten a los aceites el olor que los caracteriza.⁽⁴⁾

1.1.2 CARACTERÍSTICAS:

Los aceites esenciales son la mayoría líquidos a temperatura ambiente, son prácticamente transparentes, incoloros o ligeramente coloreados, son volátiles, aromáticos, generalmente menos densos que el agua, solubles en alcoholes de alta graduación y en solventes orgánicos apolares, insolubles en agua (a excepción de los aceites que contienen fenoles), lipófilos, contienen índice de refracción elevado, presentan actividad óptica. Se oxidan con facilidad y polimerizan dando productos resinosos.

1.1.3 CLASIFICACIÓN:

La clasificación de los aceites esenciales es muy compleja ya que se puede basar en varios criterios como: ⁽⁵⁾

- Consistencia: pueden ser esencias fluidas, bálsamos (exudados obtenidos por incisión) y oleorresinas (obtenidos con solventes orgánicos).
- Origen: natural, artificial o sintéticas
- Naturaleza química de los componentes mayoritarios: monoterpenoides, sesquiterpenoides o fenilpropanoides.

1.1.4 DISTRIBUCIÓN Y ESTADO NATURAL:

Los aceites esenciales se pueden encontrar en muchas especies vegetales, generalmente en las familias de Angiosperma, sobre todo en las Coníferas, Apiáceas, Labiadas, Lauráceas, Asteráceas, Mirtáceas y Rutáceas.

Los aceites se acumulan en células secretoras, que se encuentran en distintas partes de la planta que pueden ser: raíz, fruto, corteza, leño,

sumidades floridas, flores, hojas, tallo, pericarpio del fruto, cápsulas y semillas.⁽⁵⁾

1.1.5 FUNCIÓN DE LOS ACEITES ESENCIALES EN LOS VEGETALES:

En las plantas los aceites esenciales cumplen diferentes funciones, aparentemente relacionadas con sus propiedades olorosas y volátiles. Sus funciones principales son intervenir en la polinización, por su olor ejercen un efecto positivo sobre los insectos; y actúan como sustancias de defensa ya sea como microbicidas o insecticidas.⁽⁶⁾

1.1.6 COMPOSICIÓN FITOQUÍMICA:

Los aceites esenciales están compuestos en su mayoría por hidrocarburos terpénicos (terpenos y terpenoides), estos no tienen aroma, son volátiles e inflamables. Los compuestos terpénicos proceden de la condensación del isopreno y pueden o no tener oxígeno. Los que carecen de oxígeno son hidrocarburos (monoterpenos, sesquiterpenos y fenilpropano), que pueden ser aromáticos o alifáticos. Los que poseen oxígeno son terpenos funcionalizados (compuestos terpenoides) con función alcohol, fenol aldehído cetona, éter, éster o peróxido.

Los monoterpenos y los sesquiterpenos son terpenos de 10 y 15 átomos de carbonos derivados biosintéticos de geranilpirofosfato (GPP) y farnesilpirofosfato (FPP) respectivamente, en general todos los terpenos naturales se biosintetizan por la ruta de la acetil-coenzima A, a través de un intermedio común que es el ácido mevalónico. Los fenilpropanos se caracterizan por tener un anillo aromático unido a una cadena de 3 carbonos y derivados biosintéticamente del ácido shikímico.⁽⁵⁾

Los grupos funcionales presentes en los compuestos terpenoides son los responsables del aroma del aceite, además pueden presentar algunos efectos farmacológicos. Entre estos grupos podemos citar:

- **Cetonas:** mucolíticas, citofiláctico y contienen bajo poder antiséptico. Son neurotóxicas si se ingieren. Ej.: tuyona.
- **Aldehídos:** antiinflamatorio, antiviral, sedativos, fuerte poder antiséptico. Ej.: citral, geraniáceos, aldehído benzoico, aldehído cinámico, butanal, propanal.
- **Esteres:** aroma muy frutal, antifúngicos, efecto calmante directo sobre el sistema nervioso central, antiespasmódicos. Ej.: acetato de linalilo, acetato de geranilo.
- **Alcoholes:** son volátiles, con poder antiséptico medio, tonificantes, antivirales, diuréticos. Toxicidad baja. Ej.: linalol, geraniol, mentol.
- **Fenoles y ácidos fenólicos:** elevado poder antiséptico, estimulantes, inmunoestimulante, aromatizante, analgésico, anestésico local, son irritantes y posibles hepatotóxicos. Ej.: eugenol, anetol.
- **Polifenoles:**
 - **Flavonoides:** antihemorrágico, antiarrítmicos, antiinflamatorios, antirradicales libres, antihepatotóxicos, antimicrobianos, antiespasmódicos, diuréticos y antireumáticos.
 - **Taninos:** astringentes, antisépticos, antioxidantes.
- **Heterósidos:**
 - **Saponinas:** expectorante, cicatrizantes, antihematoso, antiinflamatorio.
- **Sustancias nitrogenadas:**
 - **Alcaloides:** son tóxicos y tienen actividad farmacológica a muy bajas dosis. Adrenérgico, estimulantes cerebrales, laxantes, purgantes, eméticos, colinérgicos y bloqueadores adrenérgicos.^{(7) (8)}

Los aceites esenciales que contengan componentes como taninos, saponinas, flavonoides, polifenoles, oligoelementos o sustancias antioxidantes, tendrán propiedades antiinflamatorias y antinoceptivas.⁽⁹⁾

1.1.7 OBTENCIÓN:

Los aceites esenciales se pueden obtener por distintos métodos, algunos oficiales u otros no oficiales.

- **Métodos oficiales:** son los métodos contemplados en la Farmacopea para la obtención de aceites esenciales para uso farmacéutico, dentro de estos métodos están:
 - Destilación por arrastre de vapor: método de inyección de vapor de agua, hidrodestilación y destilación mixta.
 - Métodos mecánicos: expresión.
- **Métodos no oficiales:** estos métodos se utilizan para la obtención de aceites y esencias para uso cosmético o alimenticio, los principales son.
 - Extracción con disolventes orgánicos apolares.
 - Extracción con grasas: enflorado (enfleurage), digestión de la droga vegetal en grasa fundida y método neumático.
 - Extracción con gases licuados.

1.1.8 CALIDAD:

La calidad de los aceites esenciales va a depender de distintos factores que son:

- Parte de la planta que se va a utilizar.
- Condiciones del cultivo: tierra, cantidad de nutrientes, agua, etc.
- Régimen climático: viento, pluviosidad, luminosidad, etc.
- Latitud.
- Labores agrícolas: podas, abono, etc.
- Postcosecha: lavado, secado, empaque, almacenado, transporte, etc.
- Método de extracción.⁽³⁾

1.1.9 APLICACIONES Y USOS:

Los aceites esenciales se utilizan por sus propiedades aromáticas en la industria alimenticia, cosmética y de productos de limpieza; en cambio por sus propiedades farmacológicas se los emplea en la industria farmacéutica.

Hay distintas formas de uso, se puede utilizar la droga vegetal directamente en infusiones, cataplasmas o preparados galénicos; los aceites esenciales extraídos de la droga vegetal o los productos concretos aislados del aceite esencial.

Dentro de la medicina natural el mayor uso de los aceites esenciales ha sido como antiséptico, incluso estudios recientes han demostrado que los microorganismos crean poco o nula resistencia al efecto antiséptico de los aceites. ⁽⁸⁾

1.1.10 TOXICIDAD:

Al momento de utilizar aceites esenciales, hay que tener en cuenta que al ser sustancias naturales compuestas por varios componentes, se debe tener precaución en las dosis, ya que algunos aceites esenciales presentan toxicidad. Además, cualquier sustancia inocua para el ser humano al ser utilizada en grandes cantidades puede causar efectos no deseados y ser nociva para la salud. Sobre todo se debe tener mayor precaución en pacientes embarazadas y niños.

El aceite esencial de Hierba Luisa (*Cymbopogon citratus*) presenta baja toxicidad, por lo que a sido catalogada como segura por la FDA. Como información adicional, su DL50 del extracto fluido al 80% es de 440,58 mg/Kg. de peso corporal, esto equivale a que en un humano de 70 Kg. de peso a se le administre 30.8 g, dosis que se encuentra en 77 mL de extracto. ⁽¹⁰⁾

La dosis intravenosa máxima tolerada del aceite esencial de la Ruda (*Ruta graveolens*) es de 2 µg/Kg. de peso corporal, y la dosis máxima usada para

alimentos como saborizante determinada por la FDA es de 10 000 µg/Kg. de peso corporal ⁽¹¹⁾

1.2 DESCRIPCIÓN BOTÁNICA Y FARMACOLÓGICA DE LAS ESPECIES UTILIZADAS.

1.2.1 *Cymbopogon citratus* (Hierba Luisa):



Figura 1: *Cymbopogon citratus*. Obtenido de: BERDONECES José Luis, Dr. / "GRAN ENCICLOPEDIA DE LAS PLANTAS MEDICINALES"/ Susaeta S.A. / Madrid 2007/ pg 282

1.2.1.1 Familia:

Gramineae/ Poaceae.

1.2.1.2 Descripción Botánica:

Yerba perenne, robusta, culmos o tallos muy ramificados, de 1 a 2 m de alto con los nudos ceríferos. Hojas aromáticas, amontonadas cerca de la base, lampiñas, glaucas, de 6 a 10 dm, sus ramas alargadas y un tanto péndulas. Espatas lanceoladas; las espiguillas en pares, una sésil, la otra pedicelada;

los racimos bifurcados , portando en la bifurcación una espiguilla estaminada sin arista, la espiguilla sésil del par o los pares inferiores diferentes de los de arriba. Racimos de 1 a 5 cm de largo, la espiguilla sésil de lineal a lineal-lanceolada, de a 4 a 5mm de largo, acuminada, con el dorso cóncavo en la parte baja.

1.2.1.3 Composición:

Su aceite está constituido en su mayoría por compuestos monoterpenoides esencial pertenece al grupo de los monoterpenoides y su composición fotoquímica es:

- Monoterpenos: son volátiles.
 - Mirceno (0.72%).
 - d-limoneno (olor a limón).
- Aldehídos:
 - Aldehído de citral (alfa citral 40% y beta citral 32%). Es volátil.
 - Furfural.
 - Citronelal (2.10%).
- Cetonas:
 - Metilheptenona (0.2%)
- Alcoholes:
 - Nerol (4.18%).
 - Geraniol (3.04%)
 - Citronelol.
- Triterpenos:
 - Cymbopogona.
 - Cymbopogonol.
- Flavonoides :
 - Luteolin.
 - Isoorientin.
 - Orientin.
- Ácidos fenólicos:
 - Cafeico.

- Clorogénico.
- Ácido cumárico.⁽¹²⁾

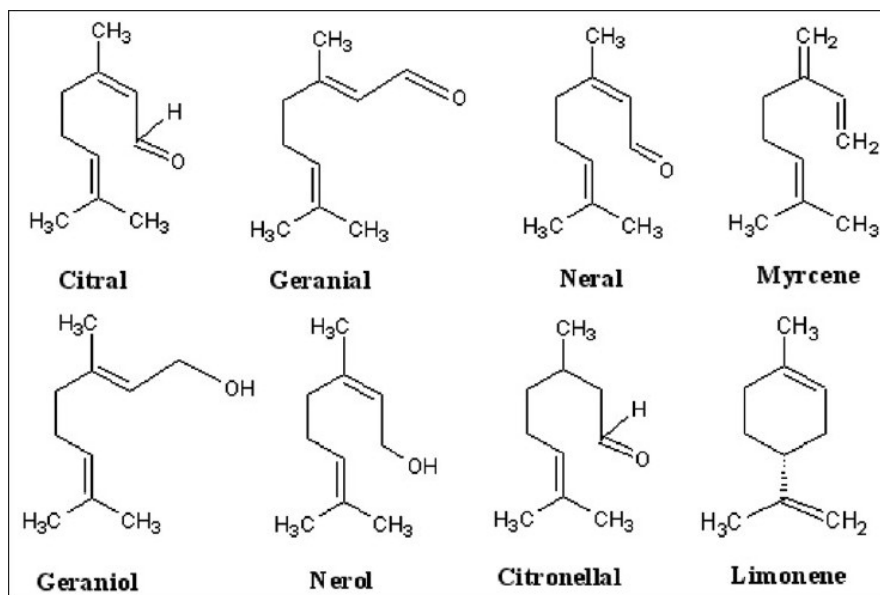


Figura 2: Principales compuestos del aceite esencial de *Cymbopogon citratus*. Obtenido de Journal of Advanced Pharmaceutical Technology Research.

1.2.1.4 Usos:

La decocción de las hojas es un buen carminativo, digestivo y eupéptico, especialmente en casos de dolor de estómago y flatulencias. También se utiliza como antihipertensivo, antitusígeno y antiasmático. Por su contenido en aceite esencial, tiene acción pectoral en caso de catarro, gripe y resfriado, y es eficaz en el tratamiento de la fiebre.

Por vía externa, se utiliza en gargarismos, para anginas o faringitis. Por su efecto antiinflamatorio, se usa en cataplasmas. Se emplea contra el reumatismo, las neuralgias y otras afecciones dolorosas.⁽¹³⁾

1.2.1.5 Efecto analgésico:

Según la literatura el efecto analgésico del aceite esencial de *Cymbopogon citratus* se debe a los ácidos fenólicos presentes. Además, el citral (aldehído) es antiinflamatorio. Estos dos compuestos podrían aliviar la cefalea.^{(7) (8) (14)}

1.2.2 *Ruta graveolens* (Ruda):



Figura 3: *Ruta graveolens*. Obtenido de: MUÑOZ, Orlando, MONTES, Marco/ “PLANTAS MEDICINALES DE USO EN CHILE: QUÍMICA Y FARMACOLOGÍA”/ Editorial Universitaria/ Enero del 2004/ pg. 16.

1.2.2.1 Familia:

Rutacea.

1.2.2.2 Descripción botánica:

Raíz amarilla, leñosa y muy fibrosa. Tallos herbáceos, ramificados de dos a tres pies de alto; pequeñas, oblongas, carnosas, lisas apareadas sobre un peciolo, terminadas por una hoja impar. Flor; compuesta por cinco pétalos cóncavos, prendidos por uñuelas pequeñas; el cáliz está dividido en cinco partes, aunque más frecuentemente tiene tan solo cuatro pétalos y cuatro divisiones en el cáliz. El pistilo está acompañado de ocho, y más comúnmente de diez estambres, adherentes al cáliz ó receptáculo común. Fruto; capsula dividida en tantos lóbulos como pétalos que se abren por la parte superior. El pistilo se convierte en cuatro granas angulosas arriñonadas.

1.2.2.3 Composición:

Su aceite esencial está constituido en su mayoría por sesquiterpenos. La planta contiene 0,2- 0,7% de aceite esencial; y su composición fotoquímica es:

- Cetonas (90%):
 - Metil-nonil cetona
 - Metil heptil cetona.
- Alcaloides (0,4-1,4%):
 - Del tipo furoacridona y quinolina: arborinina, graveolina, rutacridona, gama fagorina, kokusaginina, 6 metoxidictamnina y sikimnina.
- Flavonoides
 - Quercetina.
 - Rutina.
- Alcoholes:
 - Metil-etil-carbinol
- Hidrocarburos
 - Pinene.
 - Limeneno.

1.2.2.4 Usos:

Por su acción analgésica se utiliza para dolores menstruales, amenorrea, neuralgias, cefaleas, luxaciones, reumatismo, fiebre, inflamaciones. Otros usos que se le da a la ruda son: abortiva, en casos de inapetencia y dispepsia, en histerias y nerviosismo. ⁽¹⁵⁾

1.2.2.5 Efecto analgésico:

El aceite esencial de *Ruta graveolens* no contiene ningún compuesto reportado en la literatura con actividad analgésica. ^{(7) (8) (16)}

1.3 EXTRACCIÓN POR ARRASTRE DE VAPOR.

La destilación por arrastre de vapor es una técnica muy utilizada donde de una mezcla se separan sustancias insolubles en agua y ligeramente volátiles de otras no volátiles. Las condiciones que deben cumplir los compuestos para esta técnica son que no sean miscibles en agua, volátiles, tener presión de vapor baja y punto de ebullición alto.

1.3.1 LEY DE DALTON.

La técnica de destilación por arrastre de vapor obedece a la ley de Dalton de las presiones parciales que dice: que cuando dos o más gases inmiscibles y que no reaccionan entre si se mezclan a una temperatura constante, cada uno ejercerá la misma presión que si estuviera solo, pero la suma de las presiones de cada gas (presiones parciales) será igual a la presión total del sistema.

$$P_T = P_1 + P_2 + \dots + P_n$$

Cuando se utiliza el agua como uno de los líquidos, se puede separar un componente con punto de ebullición mayor que el agua a una temperatura menor a los 100°C. ⁽¹⁷⁾

1.4 ETANOL

1.4.1 DEFINICIÓN:

El etanol (alcohol etílico) es un alcohol alifático líquido incoloro de fórmula química $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ y densidad 0.8 g/mL. Es un disolvente polar que atraviesa con facilidad las membranas polares. Es el componente principal de las bebidas alcohólicas.

Las bebidas alcohólicas se pueden obtener por dos métodos que son fermentación o destilación, de ahí proviene su clasificación y del método dependerá también la graduación alcohólica de las bebidas. ⁽¹⁸⁾

1.4.2 INGESTA Y METABOLISMO:

Luego de ser ingerido el alcohol se absorbe en un 30% en el estómago y el 70% restante en el intestino delgado, el alcohol atraviesa por difusión simple los poros de las membranas celulares; luego se distribuye a los tejidos, en el cerebro actúa como depresor de las membranas celulares y los neurotransmisores. Enseguida pasa a la vena porta llegando así al hígado que es el principal lugar para la degradación por oxidación del etanol. El resto de etanol que no es oxidado por el hígado (10%) se elimina por otras vías que son el riñón y el pulmón. ⁽¹⁹⁾

El alcohol puede ser detectado en la sangre a los 5 minutos de su ingesta y alcanza su concentración máxima a la hora y media, dependiendo de distintos factores que puedan modificar el tiempo de absorción. ⁽¹⁸⁾

Según la bibliografía consultada la duración media del proceso gástrico de absorción del etanol ha sido cifrada en 1,7 minutos. ⁽²⁰⁾

La oxidación en el hígado sigue una cinética de orden cero, la velocidad de oxidación en una persona sana es de 93.4 mg/Kg./hora.

En la figura 4 se presenta el metabolismo general del etanol en el organismo.

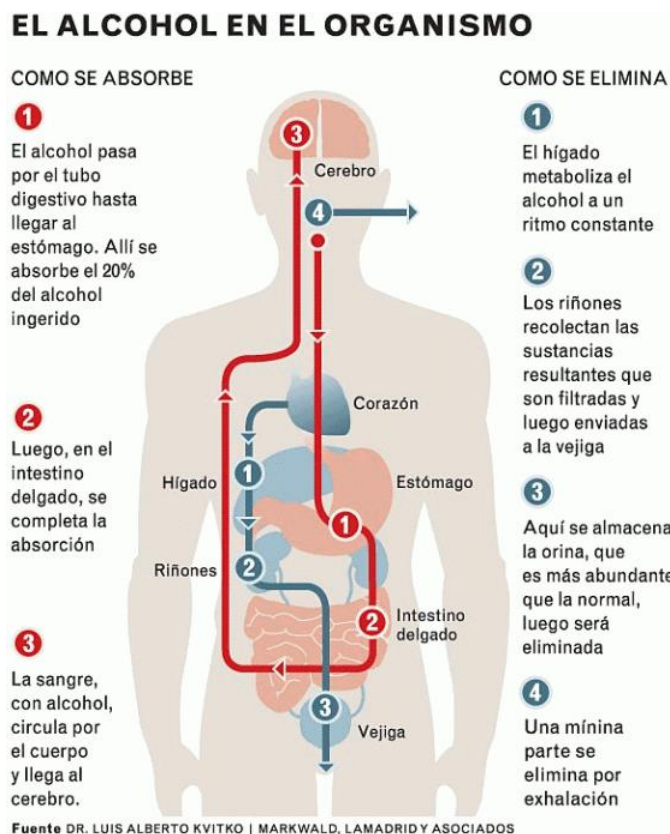


Figura 4: El alcohol en el organismo. Obtenido de: Efectos y Riesgos del Consumo de Alcohol/ Portal de Cursos Abiertos de la UNED/ 2010

1.4.3 OXIDACIÓN HEPÁTICA DEL ETANOL:

La oxidación hepática del etanol en el organismo básicamente se da en dos pasos:

En el primer paso el etanol se oxida a aldehído (acetaldehído) por medio de la enzima alcohol deshidrogenasa citosólica (DHA), esta enzima es dependiente de NAD^+ . En este paso se oxida el 90% del alcohol presente. Luego la enzima aldehído deshidrogenasa mitocondrial oxida el acetaldehído hasta ácido acético.

En el segundo paso la tioquinasa transforma el ácido acético a acetil-CoA por medio de la CoA y ATP. Luego la acetil-CoA ingresa al ciclo de Krebs donde es degradada a CO_2 y agua. La acetil-CoA también puede ser utilizada en varias reacciones anabólicas relacionadas como la síntesis del colesterol, ácidos grasos y otros constituyentes tisulares.

Este ciclo oxida el 90 al 95% del etanol ingerido, pero también hay otros ciclos por los cuales el etanol restante es oxidado, estos son dos:

- Sistema oxidativo microsomal del etanol (MEOS) dependiente del citocromo P450, por este ciclo se oxida el 5-10% del etanol. Este se encuentra en el retículo endoplasmático liso del hígado.
- Sistema catalasa-peroxidasa dependiente del H_2O_2 . por este sistema la oxidación es mínima.

Normalmente solo el 2% del alcohol ingerido no se oxida. ⁽¹⁹⁾ ⁽²¹⁾

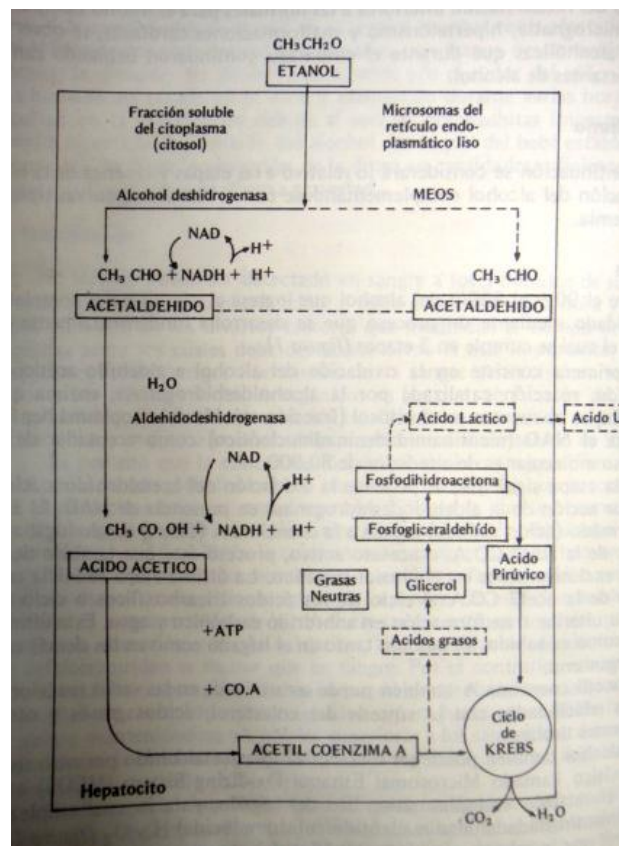


Figura 5: Metabolismo del alcohol. Obtenido de: ASTOLFI, Emilio/ "TOXICOLOGIA DE PREGRADO"/ Editorial López Libreros/ argentina 1982/ pg. 103

1.4.4 EXCRECIÓN:

La principal vía de excreción es la renal. El alcohol atraviesa se filtra por el glomérulo y atraviesa el túbulo por simple difusión. Por el aire espirado se elimina parte del alcohol no oxidado, la concentración de alcohol espirado es 0.05% de la concentración hemática. En cantidades muy pequeñas se excreta en el sudor, lágrimas, bilis, jugo gástrico, saliva, leche y otras secreciones. ⁽¹⁸⁾

1.4.5 DETERMINACIÓN ALCOHOLEMIA:

Para determinar la alcoholemia en una persona primero se debe calcular los gramos de alcohol puro ingerido, ya que varía en los diferentes tipos de bebidas. Para determinar la cantidad de alcohol ingerido en una bebida determinada se debe multiplicar la cantidad ingerida por el grado alcohólico de la misma y por 0.8 (densidad del etanol) y se divide para 100.

$$\text{Gramos de alcohol puros ingeridos} = \text{graduación} \times \text{cantidad ingerida en mL} \times 0.8 / 100$$

Con este dato se calcula la alcoholemia en una persona que es igual a los gramos del alcohol puro ingeridos para el peso de la persona en Kg. por 0.7

$$\text{Alcoholemia} = \text{gramos de alcohol puro ingerido} / \text{peso en Kg.} \times 0.7$$

A continuación, en la tabla 1 se puede encontrar la Correlación entre alcoholemia y síntomas.

Alcoholemia gramos/mL.	Estado	Síntomas clínicos.
<0.3	Sobrio	Comportamiento normal. Disminución de la atención.
0.5	Intoxicación ligera	Disminución inhibiciones. Ligera descoordinación. Sociabilidad, hablador. Autoconfianza.
0.3 – 1	Euforia	Enlentecimiento de las reacciones. Brusquedad en la conducción. Ataxia.
0.9 – 1.5	Excitación / Embriaguez	Inestabilidad emocional. Mayor disminución inhibiciones. Cambios de comportamiento. Sobrevaloración capacidades. Salirse en las curvas. Trastornos de la memoria y comprensión. Disturbio en la percepción. Desorientación.
1.5 – 2	Confusión / Borrachera	Exageración emocional. Incoordinación muscular. Aumento tiempo de reacción. Somnolencia.
2 – 3	Estupor	Falta de autocrítica. Déficit motores. Apatía, inercia. Agresividad. Vómitos. Mayor incoordinación

		muscular.
		Disminución de la conciencia.
		Trastornos del habla.
		Inconsciencia, anestesia.
		Disminución de los reflejos.
3	Intoxicación severa / Coma	Dificultades cardíacas y respiratorias.
		Hipotermia.
>4	Posible muerte.	Hipoglucemia.
		Convulsiones.
		Parálisis respiratorio.
>5	Muerte segura.	

Tabla 1: Correlación entre alcoholemia y síntomas. Obtenida de: REPETTO, M/ "TOXICOLOGIA AVANZADA"/ Ediciones Díaz Santos/ Madrid-España/ 1995/ Capítulo 11: Toxicología del alcohol etílico/ pg.463

1.5 CEFALEAS POST INGESTA DE ETANOL (RESACA)

1.5.1 DEFINICIÓN:

Se define a la resaca como la agrupación de síntomas desagradables y transitorios que aparecen luego de la ingesta excesiva de etanol. La ingesta etílica es una de las principales causas de las cefaleas secundarias. ⁽²²⁾

1.5.2 ORIGEN Y CAUSAS:

Los síntomas de la resaca son más frecuentes en bebedores ocasionales que en bebedores frecuentes y se manifiestan al ingerir más de 1.5 g de alcohol por Kg. de peso corporal.

La intensidad de los síntomas en una resaca no solo depende de la cantidad de etanol consumido sino también de otros factores como las impurezas

presentes en la bebida, ingesta o no de alimentos, falta de sueño, estado físico de la persona y grado de hidratación.

El alcohol etílico es una sustancia vasodilatadora de las estructuras vasculares intracraneales, por lo que puede desencadenar migrañas y cefaleas. Estas cefaleas se caracterizan por ser pulsátil, holocraneal y tienden a empeorar con los movimientos cefálicos. El origen de la cefalea inducida por etanol aún es desconocido, aunque se le atribuye al acetaldehído producto del metabolismo del etanol y a las impurezas presentes en las bebidas alcohólicas.⁽²³⁾

El acetaldehído es el primer y principal metabolito del etanol, tiene acción citotóxica sobre el aparato circulatorio y se elimina con lentitud. Es más reactivo que el etanol por lo que se une a proteínas tisulares y plasmáticas, lo que favorece la aparición de radicales libres, con lesiones mitocondriales. Cuando hay acumulación de acetaldehído en sangre se produce alteraciones circulatorias (vasodilatación, enrojecimientos, calor, cefalalgia, etc.).⁽²⁴⁾ Según algunos estudios la cefalea es causada por el acetaldehído que altera la producción de citoquinas por la vía del tromboxano (tromboxano B₂ están elevados en la resaca).^{(22) (25)}

Otras causas que contribuyen a las cefaleas son: la deshidratación, el alcohol actúa como diurético por inhibición de la hormona antidiurética (ADH), 4 vasos de una bebida alcohólica (50 g de alcohol en 250mL de agua) provoca la eliminación de 600 a 1000 mL de orina; el etanol tiene efecto en varios neurotransmisores y hormonas como histamina, serotonina y prostaglandinas.^{(18) (26)}

1.5.3 TRATAMIENTO:

Generalmente la cefalea dura entre 8 a 24 horas, si no se aplica algún tratamiento. Dentro de los tratamientos más comunes está: el consumo de fructosa, ya sea directamente en frutas o en bebidas, ingerir alimentos ricos en carbohidratos, dormir para aliviar los síntomas de fatiga por la privación de sueño que produce el alcohol, consumo de bebidas ricas en electrolitos.

Los fármacos que pueden ayudar para el alivio de la cefalea son los antiinflamatorios no esteroideos que actúan a nivel de las ciclooxigenasa, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. ^{(26) (27) (28)}

1.6 CONOS NASALES.

1.6.1 DEFINICIÓN:

Los conos nasales son formas farmacéuticas sólidas, de forma cónica destinados para ser introducidos en las fosas nasales. En estos se puede vehiculizar distintos principios activos. Generalmente miden 4.5 cm de longitud como máximo y pesan 30 a 40 cg según los excipientes utilizados, que pueden ser manteca de cacao o gelatina-glicerina.

Cuando los principios activos son líquidos, se puede sustituir los excipientes por bases fabricadas de polímeros absorbentes. ⁽²⁹⁾

1.6.2 MECANISMO DE ACCIÓN.

Las moléculas olorosas aspiradas por la nariz o la boca llegan a los conductos nasales hasta la parte superior interna de la nariz donde se encuentra el epitelio olfativo que está cubierto de mucosa y sirve como filtro de partículas.

El epitelio olfativo está compuesto por distintas células, las más importantes son las neuronas olfativas, las prolongaciones de estas neuronas en formas de cilios que llegan hasta la mucosa olfativa y los axones van en sentido contrario hasta el bulbo olfativo ubicado al otro lado de la placa cribiforme del etmoides.

Al ingresar la molécula olorosa a los conductos nasales, va a tener contacto con los cilios, haciendo que estos se exciten y produzcan la transducción química. En donde la molécula olorosa activa la proteína receptora, está a la proteína G asociada, y esta a su vez activa una enzima adenilato ciclasa que

AUTORES:

ROSANA SALDAÑA M.
VERÓNICA TORRES V.

cataliza la formación de moléculas mensajeras (monofosfato cíclico de adenosina cAMP) a partir de un compuesto llamado adenosintrifosfato presente en la célula. El cAMP abre los canales de Na^+ de la membrana celular, lo que provoca la entrada de Na^+ a través de la misma. La apertura del canal de Na^+ genera un impulso químico viaja hasta el axón que a su vez envía el impulso a una estructura llamada glomérulo, esta estructura se encuentra dentro del bulbo olfativo. El impulso luego viaja a las células mitrales del bulbo olfativo que se enlaza con el sistema olfativo (córtex olfativo) en el cerebro. En la figura 6 se observa una ilustración sobre el mencionado mecanismo. Algunos olores en el cerebro va a influenciar en ciertos procedimientos como la liberación de hormonas y neuroquímicos alterando así la fisiología del cuerpo y el comportamiento humano. Algunas moléculas olorosas por este proceso pueden influenciar sobre ciertos neuroquímicos como la serotonina, histamina, bradicinina, prostaglandinas eicosanoides, óxido nítrico, entre otros, y de esta manera se inhibe el dolor. ⁽²⁾

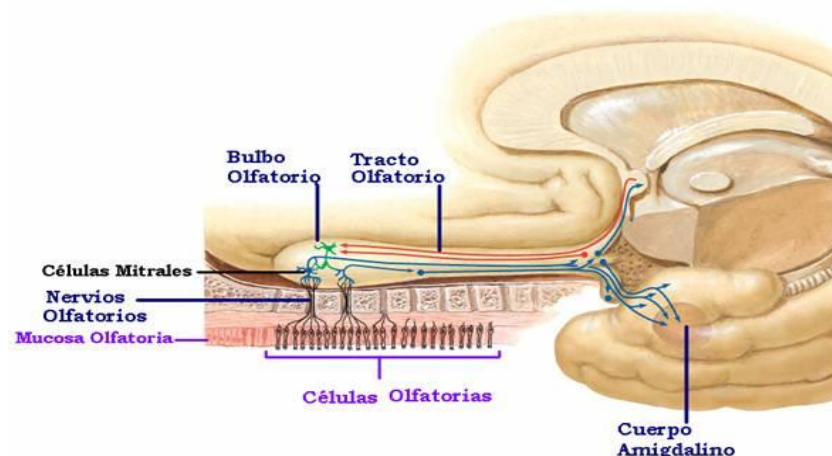


Figura 6: Anatomía de la vía olfatoria. Obtenido de: VÍA OLFATORIA/ Apuntes de Anatomía/ Facultad de Medicina/ Universidad de La Frontera/ Temuco, Chile.

CAPÍTULO 2

2 MATERIALES Y MÉTODOS:

2.1 MÉTODOS:

2.1.1 MUESTRAS VEGETALES:

Las plantas utilizadas para la formulación de los conos nasales fueron Hierba Luisa (*Cymbopogon citratus*), Ruda (*Ruta graveolens*). Las plantas fueron obtenidas en puestos específicos de los mercados 10 de Agosto y el Arenal. El material vegetal fue enviado al Herbario Azuay (HA) para su caracterización botánica a cargo de la Dra. Rafaella Ansaloni.

2.1.1.1 Selección:

De la Hierba Luisa (*Cymbopogon citratus*) se seleccionó las hojas que no presenten ningún tipo de alteración, ya sea por la presencia de microorganismos, insectos o que estén deterioradas.

De la Ruda (*Ruta graveolens*) se seleccionó las flores y cápsulas que no presenten de igual manera ningún tipo de alteración o deterioro por parte de microorganismos o insectos.

2.1.1.2 Lavado:

Una vez seleccionada las partes de las plantas a utilizar, se lavó con agua potable para remover cualquier residuo de tierra, polvo o sustancia extraña presente en la superficie de las mismas, este proceso se realizó hasta eliminar todo tipo de residuo o tierra. Posteriormente se escurrió la planta y se colocó en un recipiente con agua destilada, cubriendo por completo la droga por 10 minutos aproximadamente.

2.1.1.3 Secado:

Transcurrido los diez minutos de tiempo, se escurrió la droga vegetal y se colocó sobre papel periódico sin imprimir sobre rejillas de acero inoxidable previamente sanitizadas con alcohol al 70%. Se dejó secar por 24 horas a temperatura ambiente.

2.1.1.4 Triturado:

Aproximadamente entre 10 a 20 g de droga vegetal seca, se colocaron en el triturador (Oster4090-Ecuador). Se realizaron ciclos de funcionamiento de 20 segundos hasta lograr la reducción del tamaño de las estructuras vegetales seleccionadas. El proceso de triturado se repitió las veces necesarias hasta tener el peso completo de la planta (120 -150 g).

2.1.2 EXTRACCIÓN DE ACEITES ESCENCIALES POR ARRASTRE DE VAPOR.

2.1.2.1 Procedimiento:

Se colocó el material vegetal previamente pesado y triturado en un balón de destilación fondo redondo con 1200 mL de agua destilada y canicas de vidrio previamente sanitizadas con alcohol al 70%. El balón se acopló a una manta eléctrica (Thermocientific electro termal-Reino Unido.) y a una trampa tipo Clevenger para aceites más livianos que el agua provista de su respectivo refrigerante (Recirculador VWR 11905- USA) como se muestra en la Figura 7. El contenido del balón se llevó a ebullición por 4 horas. En la trampa tipo Clevenger se recolectó el destilado compuesto por una columna de agua en cuya parte superior se encontraba suspendida la fracción correspondiente al aceite esencial respectivo.

Una vez terminado el proceso se procedió a eliminar el agua mediante la apertura de la llave inferior de la trampa. El aceite se recolectó en un tubo de vidrio provisto de tapa rosca y con una cobertura de papel de aluminio para evitar la entrada de luz. Se agregó sulfato de sodio (Natriumsulfatwassefrei

6649 MERCK) al aceite recolectado para eliminar cualquier residuo de agua y se almacenó el tubo bajo refrigeración (4 °C) por 24 horas. Para separar el aceite se procedió a centrifugar el tubo en una centrífuga (Sigma 2.6-Alemania) a 1500 rpm. Se recolectó el aceite con la ayuda de una pipeta Pasteur y se almacenó en un tubo cubierto con papel de aluminio hasta su empleo.



Figura 7: Proceso de destilación por arrastre de vapor utilizando una trampa tipo Clevenger.

2.1.3 FORMULACIÓN Y PREPARACIÓN DE LOS CONOS NASALES.

2.1.3.1 Fórmula:

La fórmula que se utilizó para los conos nasales fue:

- Aceite de vaselina 60% (Calidad Comercial).
- Silicona Líquida 40% (Dow Corning Europeinc- Brussels, Belgium).
- Vitamina E 0,05% (Calidad Comercial).
- Aceite esencial 2,5% Hierba Luisa (*Cymbopogon citratus*).
- Aceite esencial 2.5% Ruda (*Ruta graveolens*).

2.1.3.2 Cálculos para la formulación de los conos nasales de Hierba Luisa (*Cymbopogon citratus*) y de Ruda (*Ruta graveolens*).

Se elaboró 18 conos nasales de Hierba Luisa (*Cymbopogon citratus*) y 18 de Ruda (*Ruta graveolens*).

2.1.3.2.1 Preparación del vehículo:

Por cada inhalador se necesitó 1,5 mL de vehículo y se preparó 18 inhaladores por cada planta, siendo en total 36 inhaladores. Por lo que se necesitó preparar 54 mL de vehículo.

○ Aceite de Vaselina 60%:

Aceite de Vaselina 60 mL	100 mL de vehículo
<u>X= 32.4 mL</u>	54 mL de vehículo

○ Silicona Líquida 40 %

Silicona líquida 40 mL	100 mL de vehículo
<u>X= 21.6 mL</u>	54 mL de vehículo

○ Vitamina E 0.05%

Vitamina E 0.05 mL	100 mL de vehículo
<u>X=0,027 mL</u>	54 mL de vehículo

2.1.3.2.2 Aceite esencial al 2,5% para 18 inhaladores de cada planta:

27 mL de vehículo para 18 inhaladores	100%
<u>X= 0.675 mL</u>	2,5%

A los 27 mL de vehículo se le retira 0.675 mL del mismo, y se coloca la misma cantidad (0.675 mL) de aceite esencial.

2.1.3.3 Procedimiento de los conos nasales de Hierba Luisa (*Cymbopogon citratus*) y de Ruda (*Ruta graveolens*):

Una vez realizado los cálculos se procedió a la preparación del vehículo para las dos formulaciones: Hierba Luisa (*Cymbopogon citratus*) y Ruda (*Ruta graveolens*).

1. Se colocaron 36 tubos previamente identificados para cada planta.
2. Se pipeteó 26,325 mL de vehículo más 0,675 mL de aceite esencial de Hierba Luisa en un vaso de precipitación. Se repitió el mismo procedimiento con el aceite esencial de Ruda.
3. Se distribuyó 1,5 mL de la mezcla (vehículo + aceite esencial) de cada planta en los 36 tubos (18 tubos para cada planta).
4. Se procedió a sumergir un filtro en cada tubo hasta que el filtro este totalmente empapado con la mezcla.
5. Se colocó el filtro en los envases de los conos nasales previamente sanitizados y codificados para su posterior cierre.

2.1.3.4 Conos nasales control negativo (aceite de almendras.)

2.1.3.4.1 Fórmula:

- Silicona líquida 40%(Dow Corning Europeinc- Brussels, Belgium)
- Vitamina E 0.05%(Calidad comercial.)
- Aceite de almendras 60%(Calidad comercial.)

2.1.3.4.2 Cálculos:

Se preparó 18 inhaladores con aceite de almendra. Para cada uno de ellos se necesita 1,5 mL de mezcla, dándonos un total de 27 mL.

- **Aceite de almendras al 60%**

27 mL de mezcla	100%
<u>X = 16.2 mL de aceite de almendras</u>	60%

- **Silicona líquida al 40%**

27 mL de mezcla	100%
<u>X = 10,8 mL de silicona líquida</u>	40%

- **Vitamina E 0,05%**

27 mL de mezcla	100%
<u>X = 0,0135 mL de vitamina E</u>	0.05%

2.1.3.4.3 Procedimiento:

Una vez realizado los cálculos se procedió a la preparación de los conos nasales de aceite de almendras (control negativo).

1. En un vaso de precipitado se pipeteó 10.8 mL de silicona líquida, 16.2 mL de aceite de almendras y 0.0135 mL de vitamina E.
2. Se distribuyó 1,5 mL de la mezcla en los 18 tubos.
3. Se procedió a sumergir el filtro en la mezcla hasta que el filtro este totalmente empapado.
4. Posteriormente se colocó del filtro en los envases de los conos nasales previamente sanitizados y codificados para su posterior cierre.

2.1.4 MUESTREO:

Para el muestreo se procedió de la siguiente manera:

AUTORES:
ROSANA SALDAÑA M.
VERÓNICA TORRES V.

Se entregó un cono nasal a cada persona de 18 a 35 años que hayan ingerido alcohol y presenten dolor de cabeza, con su respectivo formulario, indicaciones y consentimiento informado (ver anexo 4.1). La selección del inhalador fue aleatoria.

Cada inhalador estaba codificado por colores de la siguiente manera:

- Morado y Blanco: Hierba luisa (*Cymbopogon citratus*)
- Amarillo y Verde: Ruda (*ruta graveolens*).
- Celeste: Placebo.

Se fabricaron 54 conos nasales (18 por cada formulación), de los cuales se utilizó 11 conos nasales de *Cymbopogon citratus* (Hierba Luisa), 11 conos nasales de *Ruta graveolens* (Ruda) y 10 conos nasales de aceite de almendras (placebo).

A cada paciente se le explicó el uso de los inhaladores y se le dio un plazo de dos meses para su utilización, durante este tiempo la persona podría usar más de una vez el inhalador. Pasado el periodo de prueba se procedió a la recolección de los formularios

2.1.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Una vez obtenidos los resultados se procedió al análisis de los datos mediante el método de diferencia de proporciones Esta prueba se aplica para investigar a dos grupos de muestras a quienes se les ha medido una variable cualitativa, a través de una encuesta formulada que se encuentra en el Anexo 4.1.

Luego de analizar los resultados, se plantearon diferentes hipótesis nulas en las que se comparó la actividad analgésica de los conos nasales frente a un placebo. El límite de confianza que se aplicó fue del 95%.

El propósito de la prueba es averiguar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de interés para poder obtener los resultados y sacar conclusiones.

En el caso que se rechace H_0 , se dice que existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambas proporciones.

Si la hipótesis nula es correcta y se usa un nivel de significación $\alpha = 0.05$, para rechazarla estamos, por tanto, declarando una probabilidad de 0.95 de aceptarla siendo cierta. ⁽³⁰⁾

Para este análisis se utilizó Microsoft Excel 2010 y el libro virtual “ESTADISTICA APLICADA Y PROBABILIDAD PARA INGENIEROS”, edición 5 de los autores Douglas C. Montgomery y George Runger.

CAPÍTULO 3

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1 DATOS DESCRIPTIVOS.

Los conos nasales de *Cymbopogon citratus* (Hierba Luisa) y *Ruta graveolens* (Ruda), se probaron en 42 pacientes, de los cuales 27 fueron mujeres y 15 hombres. Se usaron 11 conos nasales de *Cymbopogon citratus* (Hierba Luisa) y 11 conos nasales de *Ruta graveolens* (Ruda), como control negativo se usó 10 conos nasales de aceite de almendras (placebo) y como control positivo 10 tabletas de paracetamol de 500mg.

Los conos nasales se distribuyeron de la siguiente manera entre los pacientes.

Conos nasales	Nº Mujeres	Nº Hombres
<i>Cymbopogon citratus</i>	7	4
<i>Ruta graveolens</i>	6	5
Paracetamol 500mg	6	4
Placebo	8	2
TOTAL	27	15

Tabla 2: Distribución de los conos nasales y control positivo entre los pacientes.

La edad de los pacientes estuvo dentro del rango 18 a 35 años, siendo la edad promedio 24,6 años.

3.2 RESULTADOS

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

El efecto analgésico de los conos se presenta en la tabla 3.

Efecto analgésico	<i>Cymbopogon citratus</i>	<i>Ruta graveolens</i>	Placebo
si	9	10	3
no	2	1	7

Tabla 3: Resultados cualitativos generales del efecto analgésico de los conos nasales y placebo.

Considerando los efectos analgésicos de los conos nasales según el sexo de los pacientes obtuvimos los siguientes resultados:

Efecto analgésico contra la cefalea	<i>Cymbopogon citratus</i>		<i>Ruta graveolens</i>		Placebo	
	hombres	mujeres	hombres	Mujeres	hombres	mujeres
Si	2	7	4	6	1	2
No	2	0	1	0	1	6

Tabla 4: Efecto analgésico de los conos nasales y placebo según el sexo de los pacientes. Con probabilidad del 95%.

La siguiente tabla refleja los resultados obtenidos en la valoración del efecto analgésico de los conos nasales según el tipo de licor ingerido.

Efectividad	Aguardiente	Cerveza	Ron	Tequila	Vino	Whisky	Mezcla
Si	1	2	4	3	3	2	4
no	2	0	0	0	0	1	0
población	3	2	4	3	3	3	4

Tabla 5: Efecto analgésico de los conos nasales de *Cymbopogon citratus* y *Ruta graveolens* según el tipo de licor ingerido.

Para la revisión de la base de datos el lector se puede referir al anexo 4.2

3.3 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Mediante el método estadístico de diferencia de proporciones pudimos obtener los resultados para valorar las hipótesis previamente establecidas; la primera Hipótesis nula (H_{01}) planteada fue: los conos nasales de *Cymbopogon citratus* tienen el mismo efecto que los conos nasales placebo (aceite de almendras), esta H_0 se rechazó (valor p de 0,008), por lo que se determina que los conos de *Cymbopogon citratus* tienen efecto farmacológico. La segunda hipótesis H_{02} que se planteó fue: los conos nasales de *Ruta graveolens* tienen el mismo efecto que los conos nasales placebo, esta H_{02} también se rechazó (valor p de 0,002), dándonos como resultado que los conos nasales de *Ruta graveolens* tienen efecto farmacológico.

Al comparar el efecto farmacológico de los conos nasales de *Cymbopogon citratus* y *Ruta graveolens* se planteó una tercera hipótesis H_{03} : los conos nasales de *Ruta graveolens* tienen el mismo efecto farmacológico que los conos nasales de *Cymbopogon citratus*, esta H_{03} no se rechazó (valor p de 0,534), por lo cual se concluye que los conos nasales tienen el mismo efecto farmacológico.

Según la información obtenida de los pacientes en los cuestionarios, se pudo analizar la efectividad de los conos nasales según múltiples variables presentes en los mismos, como:

- Tipo de cono nasal.
- Sexo de los pacientes.
- Tiempo en el cual se inicia la acción analgésica y tiempo en el que produce el efecto total.
- Tipo de licor ingerido.
- Ingesta de alimentos.
- Presencia o ausencia de vómito.
- Consumo de cigarrillo.
- Ingesta de alimentos al despertarse.

El porcentaje de efectividad de los conos nasales en general fue de 86.36% (19/22); según el tipo de cono nasal los porcentajes varían, ya que el porcentaje de efectividad de los conos nasales de *Cymbopogon citratus* fue de 81.82% (9/11), mientras que el porcentaje de efectividad para los conos nasales de *Ruta graveolens* fue de 99.91% (10/11). Con estos resultados se podría pensar que el aceite esencial de *Ruta graveolens* tiene mejor efecto analgésico contra la cefalea; sin embargo, como se mencionó anteriormente esta diferencia no es estadísticamente significativa.

El resultado obtenido sobre la efectividad de los conos nasales según el sexo de los pacientes fue que en la población femenina hubo efecto analgésico en todos los casos (13/13); mientras que en la población masculina el efecto se dio en un 66% (6/9). También se analizó el efecto placebo, en la población femenina fue de un 25% (2/8) y en la población masculina del 50% (1/2). La diferencia en los resultados obtenidos sobre la efectividad de los conos nasales según el sexo de los pacientes no es significativa.

El efecto analgésico de los conos nasales de *Cymbopogon citratus* (Cp) inicia en un tiempo promedio de 10,5 minutos y su efecto total se dio en un tiempo

promedio de 23,3 minutos; mientras que el efecto de *Ruta graveolens* (Rg) inicia en un tiempo promedio de 11,1 minutos y su efecto total se dio en un tiempo promedio de 28,4 minutos. Estos resultados no son concluyentes ya que dependen de muchas variables como: tiempo de inhalación, volumen de aire aspirado durante la utilización del cono nasal, permeabilidad de las membranas nasales y velocidad de las moléculas para penetrar la membrana nasal. ⁽³¹⁾ Además, los pacientes no utilizaron instrumentos para medir el tiempo exacto, estos tiempos son subjetivos.

Según el tipo de licor ingerido se obtuvo los siguientes resultados sobre el efecto analgésico de los conos nasales de Cp y Rg: la efectividad en la mayoría de los casos fue de 100% (mezcla de licores, cerveza, ron, tequila, vino) a excepción de los pacientes que ingirieron aguardiente donde la efectividad fue de 33.33% (1/3) y en los que ingirieron whisky fue de 66.66% (2/3). En el caso de los pacientes que ingirieron aguardiente se puede deducir que la ineffectividad de los conos nasales se debe a los congéneres presentes en el licor. Estos son compuestos volátiles presentes en las bebidas alcohólicas, diferentes al alcohol etílico, producidos en la fermentación y destilación del mosto de origen vegetal, se les considera como impurezas; estas impurezas provocan mayores efectos de intoxicación, además, si el proceso de destilación no ha sido el adecuado se puede encontrar una concentración significativa de metanol. La presencia de bajas dosis de metanol en bebidas alcohólicas puede producir una intoxicación leve o ligera, donde sus principales síntomas son la fatiga y cefalea, y su velocidad de metabolización y excreción es de 5 a 7 veces menor que la del etanol, por lo que las cefaleas van a ser más fuertes y de mayor duración. ⁽¹⁷⁾ ⁽³²⁾ Otra factor que puede influenciar es que los aguardientes tienen un alto grado alcohólico (40-50°GL) y en consecuencia al momento de metabolizarlo habrá mayor producción de aldehído. ⁽³³⁾

En el caso del paciente que ingirió whisky y se obtuvo un resultado negativo, esta persona reporta problemas de salud a nivel hepático, pudiendo ser esta la causa. Cuando las funciones hepáticas están disminuidas, el organismo no

puede metabolizar el alcohol ingerido, por lo que los niveles de etanol en la sangre son mayores y la persona tiene riesgo de intoxicación. ⁽³⁴⁾

Los porcentajes de efectividad de los conos nasales, en los pacientes que ingirieron alimentos durante la ingesta de alcohol fue de 83.33% (10/12) y en los pacientes que no ingirieron ningún alimento durante la ingesta de alcohol el porcentaje fue de 85.71% (6/7). Este resultado no es significativo por lo que no es un parámetro determinante en la acción de los conos nasales. Además, la mayoría de alimentos (grasas > proteínas > carbohidratos) dificultan la absorción del alcohol en el estómago, y al retrasar la evacuación gástrica, se posterga la absorción del alcohol a nivel intestinal, afectando de esta manera todo el proceso. ⁽¹⁸⁾

La efectividad de los conos nasales en los pacientes que no ingirieron algún alimento al despertarse, fue de 83.33% (10/12); en el grupo de pacientes que al despertarse desayunaron el porcentaje de efectividad fue de 100% (5/5), esto se debe que al ingerir alimentos y bebidas el cuerpo recupera su estado de equilibrio, esto también dependerá del tipo de alimento ingerido, ya que si se ingiere alimentos ricos en complejo B la mejoría será en menor tiempo, el complejo B es considerado como protector hepático. ⁽²²⁾ Además, está considerado como tratamiento para la intoxicaciones leves el consumo de café cargado (cafeína), por ser un estimulante del sistema nervioso contrarresta el efecto del alcohol, o de sustancias azúcares como frutas (la fructosa favorece la eliminación del etanol, a consecuencia de su fosforilación) o soluciones glucosadas al 5%, generalmente estos alimentos se encuentran en un desayuno común. ⁽¹⁸⁾

El porcentaje de efectividad en los pacientes que no presentaron vómito durante o luego de la ingesta fue de un 82.35% (14/17), mientras que en los que presentaron vómito fue del 100% (5/5); este resultados se debe a que los pacientes al presentar vómito se disminuye la cantidad de alcohol en el estómago, disminuyendo de esta manera la absorción digestiva del mismo. ⁽¹⁸⁾

En los pacientes que no fumaron el porcentaje de efectividad fue de 78.57% (11/14), y en los pacientes que fumaron durante la ingesta de alcohol el porcentaje de efectividad subió al 100% (8/8). Pequeñas cantidades de nicotina producen cefaleas, debido a su acción sobre diversas sinapsis y uniones neuroefectoras, en dosis altas estimula liberación de adrenalina, produce vasoconstricción, es antidiurético (por la vasoconstricción de los riñones.).⁽¹⁸⁾ Podemos decir que el resultado de los pacientes que fumaron se puede deber a que consumieron nicotina en altas dosis, esto podría disminuir el dolor de cabeza, porque contrarresta la vasodilatación producida por el alcohol, además evita la deshidratación, ya que produce vasoconstricción en los riñones.

Ver anexo 4.3 Cálculos estadísticos.

3.4 DISCUSIÓN:

Luego de revisar los resultados de las pruebas de los conos nasales, se observa que los conos nasales conteniendo aceite esencial de *Cymbopogon citratus* fueron efectivos contra la cefalea post ingesta de alcohol. Luego de consultar las fuentes bibliográficas se puede atribuir este efecto al citronelol, este alcohol monoterpeno inhibe los mediadores de inflamación periférica como también es un potente inhibidor de citoquinas. Se cree que este posible mecanismo se debe a la inhibición de la transcripción del factor de necrosis tumoral (NF).^{(35) (36)}

Además, este aceite se encuentra constituido por citral (aldehído) en un 40%, tienen efecto antiinflamatorio, por lo que el aceite tiene mayor actividad antiinflamatoria que analgésica. Por lo que podemos decir que el efecto positivo que se presentó contra la cefalea se puede deber a su actividad analgésica y antiinflamatoria dada por el citronelol y el citral, al ser compuestos volátiles se pueden utilizar en formas farmacéuticas como los conos nasales.⁽¹⁴⁾

Los conos nasales de aceite esencial de *Ruta graveolens* también presentaron resultados positivos, pero en la consulta bibliográfica del primer capítulo se reportó que el aceite esencial no contiene componentes con actividad analgésica; por lo que se investigó sobre cada componente del aceite esencial. El aceite esencial de Ruda tiene actividad antiinflamatoria muy fuerte, esta actividad se debe a los polifenoles (flavonoides) y alcaloides que inhiben la oxidación del ácido araquidónico; además, inhiben la O-metiltransferasa (COMT), y como consecuencia se eleva la duración de la acción de las catecolaminas (contracción de los vasos, elevación de la resistencia vascular).⁽¹⁷⁾ Estudios científicos han demostrado que la fracción aislada de polifenoles y alcaloides en una dosis de 10 mg/kg muestra un efecto antiinflamatorio mayor que los fármacos sintéticos como el diclofenaco.⁽³⁷⁾ Al presentar gran número de alcaloides se considera una especie tóxica, por lo que el aceite esencial de Ruda y la planta en sí se debe tener mucho cuidado en su uso y sobre todo en las dosis administradas.⁽³⁾

3.5 CONCLUSIONES:

Los conos nasales de aceites esenciales de *Cymbopogon citratus* (Hierba Luisa) y *Ruta graveolens* (Ruda) al 2.5%, demostraron ser efectivos contra la cefalea post ingesta de alcohol.

4 ANEXOS:

4.1 ANEXO: CONSENTIMIENTO INFORMADO Y FORMULARIO.

4.1.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Título de la investigación: Efecto analgésico de aceites esenciales de Hierba Luisa (*Cymbopogon citratus*), Ruda (*Ruta graveolens*), formulados como conos nasales.

Objetivo de la investigación: Investigar el efecto analgésico de los aceites esenciales de la Hierba luisa (*Cymbopogon citratus*), Ruda (*Ruta graveolens*), vehiculizados en forma de conos nasales

¿Qué se propone en este estudio?

Comprobar el efecto analgésico de los aceites esenciales de la Hierba luisa (*Cymbopogon citratus*), Ruda (*Ruta graveolens*), vehiculizados en forma de conos nasales

Tiempo requerido: El tiempo estimado para contestar el cuestionario será 30 minutos.

Riesgos y beneficios: El estudio no conlleva ningún riesgo y el participante no recibe ningún beneficio.

Compensación: No se dará ninguna compensación económica por participar.

Confidencialidad: El proceso será estrictamente confidencial. Su nombre no será utilizado en ningún informe cuando los resultados de la investigación sean publicados.

Participación voluntaria: La participación es estrictamente voluntaria.

Derecho de retirarse del estudio: El participante tendrá el derecho de retirarse de la investigación en cualquier momento. No habrá ningún tipo de sanción o represalias.

A quién contactar en caso de preguntas:

- Maria Verónica Torres 098055796
- Rosana Saldaña 084488548

Indicaciones de uso:

1. Suénese la nariz ligeramente para eliminar el moco antes de usar el inhalador.
2. Introduzca la punta el inhalador en una fosa nasal.
3. Presione el ala nasal de la otra fosa nasal para cerrarla.
4. Inhale por la fosa que tiene el aplicador por 5 segundos.
5. Exhale.
6. Repita todo el procedimiento con la otra fosa nasal.
7. Repita el procedimiento por dos veces, como ha sido ordenado, esperando 1 minuto entre las inhalaciones.

Nota: Se empleara placebos para un control negativo, y para control positivo paracetamol de 500mg o Ibuprofeno de 400mg.

AUTORIZACION

He leído el procedimiento descrito arriba. Las estudiantes me han explicado el estudio y han contestado mis preguntas. Voluntariamente YO _____, autorizo a las estudiantes Rosana Saldaña y Verónica Torres, mi consentimiento para participar en el estudio

AUTORES:
ROSANA SALDAÑA M.
VERÓNICA TORRES V.

de: “Efecto analgésico de aceites esenciales de Hierba Luisa (*Cymbopogon citratus*), Ruda (*Ruta graveolens*), formulados como conos nasales”.

He recibido una copia de este procedimiento.

Cuenca, ____ de _____ del 201__

Firma y número de cédula.

4.1.2 FORMULARIO PARA LOS PACIENTES.

CUESTIONARIO PREVIO AL USO DEL INHALADOR.

- **Antes y durante la ingesta de alcohol.**

1. ¿Tomó alguna medicación? Indique:

2. ¿Hace cuántas horas fue su última ingesta de alcohol?

3. ¿A qué hora inicio la ingesta de alcohol?

4. ¿Qué tipo de alcohol ingirió? Señale:

- Whisky
- Ron
- Cerveza
- Vodka
- Gin
- Coctel
- Tequila.
- Aguardiente.
- Otro.....

5. ¿Qué cantidad de alcohol ingirió? (1vaso = 300ml)

6. Durante la ingesta de alcohol ingirió algún alimento. Especifique.

7. ¿Tomó alguna otra bebida no alcohólica durante la ingesta de alcohol?

- Jugos
- Agua
- Gaseosa
- Energizante
- Otros.....

8. ¿Presentó Ud. vomito durante o luego de la ingesta?

SI

NO

9. ¿Ud. Fumo durante la ingesta?

SI

NO

• **Luego de la ingesta de alcohol.**

10. ¿Cuántas horas durmió?

11. Al despertarse ingirió algún alimento. Especificar.

12. ¿Tomó algún analgésico para el dolor de cabeza?

SI

NO

13. ¿Usó algún remedio casero? Especificar.

14. ¿Ingirió alguna bebida no alcohólica o alcohólica? Especifique.

CUESTIONARIO POST UTILIZACION DEL INHALADOR.

1. A los Cuantos minutos post-utilización del inhalador:

a. El dolor disminuyó ligeramente: _____

- b. El dolor disminuyo notablemente: _____
- c. El dolor desapareció: _____
2. ¿Luego del uso del inhalador sintió algún efecto desagradable?
Especifique.
- _____
3. ¿Ud. Considera efectivo el inhalador contra el dolor de cabeza?
- SI NO

4.2 ANEXO: BASE DE DATOS.

N° ORDEN	1	2	3	4	5
FECHA	14/02/2012	17/02/2012	14/01/2012	13/01/2012	02/01/2012
COLOR INHALADOR	amarillo	verde	verde	amarillo	verde
SEXO	m	f	m	m	f
EDAD (AÑOS)	22	25	21	22	25
ANTES Y DURANTE LA INGESTA DE ALCOHOL					
1. Tomó alguna medicación?	No	no	no	no	no
2. Hace cuantas horas fue su ultima ingesta de alcohol?	10	8	8	8	8
3. A qué hora inicio la ingesta de alcohol?	21:15	21:00	21:00	11:00	22:00
4. Qué tipo de alcohol ingirió?	tequila	ron	aguardiente	ron y cerveza	whisky y ron
5. Qué cantidad de la bebida alcohólica que ingirió? (ml).	480	1500	750	8000	3000
Grados alcohólicos contenidos en la bebida.	38	35	43	35 y 4,2	35
Total de alcohol puro ingerido. (g)	145,9	140,0	86,0	627,2	280,0
6. Durante la ingesta de alcohol ingirió algun alimento?	snacks	snacks	no	snacks	cena
7. Tomó alguna otra bebida analcohólica?	gaseosa	gaseosa	jugo	gaseosa	gaseosa
8. Presentó ud. Vómito durante o luego de la ingesta?	si	no	no	no	no
9. Ud. Fumó durante la ingesta?	si	no	si	si	si
LUEGO DE LA INGESTA DE ALCOHOL					
10. Cuántas horas durmió?	6	7	7	6	5
11. Al despertarse ingirió algun alimento?	desayuno	desayuno	frutas y yogurt	pan	ceviche
12. Tomó algun analgésico para el dolor?	no	no	no	no	no
13. Usó algun remedio casero?	no	no	no	no	no
14. Ingirió alguna bebida no alcohólica o alcohólica?	agua	agua	agua	gaseosa y agua	agua
POST UTILIZACION DEL INHALADOR.					
1. A los cuantos minutos post-utilizacion del inhalador:					
1.1. el dolor disminuyó ligeramente:	15	15	3	5	15
1.2. el dolor disminuyó notablemente:	40	30	5		30
1.3. el dolor desapareció:			10	15	
2. Luego del uso del inhalador, sintió algun efecto desagradable?	no	no	no	no	no
3. Ud. Considera efectivo el inhalador contra el dolor de cabeza?	si	si	si	si	si

N° ORDEN	6	7	8	9	10
FECHA	31/12/2011	01/01/2012	26/12/2011	01/01/2012	25/01/2012
COLOR INHALADOR	verde	verde	blanco	morado	morado
SEXO	m	f	f	f	m
EDAD (AÑOS)	23	25	26	24	23
ANTES Y DURANTE LA INGESTA DE ALCOHOL					
1. Tomó alguna medicación?	no	no	no	no	no
2. Hace cuantas horas fue su ultima ingesta de alcohol?		20	10	6	5
3. A qué hora inicio la ingesta de alcohol?	21:30	22:00	20:30	1:00	22:00
4. Qué tipo de alcohol ingirió?	ron	vino	tequila	whisky	ron
5. Qué cantidad de la bebida alcohólica que ingirió? (ml).	3000	1000	1800	1500	3000
Grados alcohólicos contenidos en la bebida.	35	15	38	35	35
Total de alcohol puro ingerido. (g)	280,0	120,0	547,2	140,0	280,0
6. Durante la ingesta de alcohol ingirió algun alimento?	no	snacks	snacks	no	snacks
7. Tomó alguna otra bebida analcohólica?	agua y gaseosa	gaseosa	jugó y agua	agua	no
8. Presentó ud. Vómito durante o luego de la ingesta?	no	si	no	no	no
9. Ud. Fumó durante la ingesta?	si	no	no	si	si
LUEGO DE LA INGESTA DE ALCOHOL.					
10. Cuántas horas durmió?	3	6	9	5	5:30
11. Al despertarse ingirió algun alimento?	no	desayuno	no	lasaña	no
12. Tomó algun analgésico para el dolor?	no	no	no	no	no
13. Usó algun remedio casero?	no	no	no	no	no
14. Ingirió alguna bebida no alcohólica o alcohólica?	agua	jugó y agua	jugó y agua	agua	agua
POST UTILIZACION DEL INHALADOR.					
1. A los cuantos minutos post-utilizacion del inhalador:					
1.1. el dolor disminuyó ligeramente:	15	5	10	20	5
1.2. el dolor disminuyó notablemente:	40		15		10
1.3. el dolor desapareció:		15	17		30
2. Luego del uso del inhalador, sintió algun efecto desagradable?	no	no	no		no
3. Ud. Considera efectivo el inhalador contra el dolor de cabeza?	si	si	si	si	si

N° ORDEN	11	12	13	14
FECHA	28/01/2012	29/01/2012	28/01/2012	02/03/2012
COLOR INHALADOR	morado	morado	blanco	paracetamol 500mg
SEXO	m	f	m	m
EDAD (AÑOS)	22	25	24	21
ANTES Y DURANTE LA INGESTA DE ALCOHOL				
1. Tomó alguna medicación?	no	no	no	no
2. Hace cuantas horas fue su ultima ingesta de alcohol?	10	8	8	12
3. A qué hora inicio la ingesta de alcohol?	20:00	20:00	17:00	19:00
4. Qué tipo de alcohol ingirió?	whisky	whisky	cerveza y vodka	aguardiente
5. Qué cantidad de la bebida alcohólica que ingirió? (ml).	1200	1000	4500	1500
Grados alcohólicos contenidos en la bebida.	35	35	4,2 y 35	43
Total de alcohol puro ingerido. (g)	112,0	93,3	330,4	172,0
6. Durante la ingesta de alcohol ingirió algun alimento?	cena	snacks	cena	snacks
7. Tomó alguna otra bebida analcohólica?	agua	agua y gaseosa	gaseosa	gaseosa
8. Presentó ud. Vómito durante o luego de la ingesta?	no	no	si	no
9. Ud. Fumó durante la ingesta?	no	no	si	no
LUEGO DE LA INGESTA DE ALCOHOL.				
10. Cuántas horas durmió?	10	8	10	5
11. Al despertarse ingirió algun alimento?	desayuno	no	pan	no
12. Tomó algun analgésico para el dolor?	no	no	no	si
13. Usó algun remedio casero?	no	no	no	no
14. Ingerió alguna bebida no alcohólica o alcohólica?	agua	no	jugó	agua
POST UTILIZACION DEL INHALADOR.				
1. A los cuantos minutos post-utilización del inhalador:				
1.1. el dolor disminuyó ligeramente:	0	0	15	15
1.2. el dolor disminuyó notablemente:	0	0	30	20
1.3. el dolor desapareció:	0	5		30
2. Luego del uso del inhalador, sintió algun efecto desagradable?	no	no	no	n/a
3. Ud. Considera efectivo el inhalador contra el dolor de cabeza?	no	si	si	n/a

N° ORDEN	15	16	17
FECHA	02/03/2012	25/02/2012	04/02/2012
COLOR INHALADOR	paracetamol 500mg	paracetamol 500mg	celeste
SEXO	m	m	f
EDAD (AÑOS)	24	18	34
ANTES Y DURANTE LA INGESTA DE ALCOHOL			
1. Tomó alguna medicación?	no	no	no
2. Hace cuantas horas fue su ultima ingesta de alcohol?	8	13	10
3. A qué hora inicio la ingesta de alcohol?	0:00	17:00	21:00
4. Qué tipo de alcohol ingirió?	whisky y ron	ron y cerveza	ron, cerveza, aguardiente
5. Qué cantidad de la bebida alcohólica que ingirió? (ml).	1000	2000	1000
Grados alcohólicos contenidos en la bebida.	35	35 y 4,2	35 - 4,2 y 43
Total de alcohol puro ingerido. (g)	93,3	126,9	219,2
6. Durante la ingesta de alcohol ingirió algun alimento?	snacks	no	snacks
7. Tomó alguna otra bebida analcohólica?	gaseosa	gaseosa	agua y gaseosa
8. Presentó ud. Vómito durante o luego de la ingesta?	no	no	no
9. Ud. Fumó durante la ingesta?	sí	sí	no
LUEGO DE LA INGESTA DE ALCOHOL.			
10. Cuántas horas durmió?	6	5	8
11. Al despertarse ingirió algun alimento?	ceviche	no	ceviche
12. Tomó algun analgésico para el dolor?	sí	sí	no
13. Usó algun remedio casero?	no	no	no
14. Ingerió alguna bebida no alcohólica o alcohólica?	cerveza	cerveza	agua
POST UTILIZACION DEL INHALADOR.			
1. A los cuantos minutos post-utilización del inhalador:			
1.1. el dolor disminuyó ligeramente:	30	10	30
1.2. el dolor disminuyó notablemente:	90	15	50
1.3. el dolor desapareció:	180	22	60
2. Luego del uso del inhalador, sintió algun efecto desagradable?	n/a	n/a	no
3. Ud. Considera efectivo el inhalador contra el dolor de cabeza?	n/a	n/a	no

N° ORDEN	18	19
FECHA	13/01/2012	21/01/2012
COLOR INHALADOR	celeste	celeste
SEXO	f	f
EDAD (AÑOS)	30	25
ANTES Y DURANTE LA INGESTA DE ALCOHOL		
1. Tomó alguna medicación?	no	no
2. Hace cuantas horas fue su ultima ingesta de alcohol?	6	12
3. A qué hora inicio la ingesta de alcohol?	21:00	14.00
4. Qué tipo de alcohol ingirió?	whisky, ron, cerveza, vodka, aguardiente	ron y cerveza
5. Qué cantidad de la bebida alcohólica que ingirió? (ml).	1000	1500
Grados alcohólicos contenidos en la bebida.	35	35 y 4,2
Total de alcohol puro ingerido. (g)	280,0	288,0
6. Durante la ingesta de alcohol ingirió algun alimento?	snacks	snacks
7. Tomó alguna otra bebida analcohólica?	agua	no
8. Presentó ud. Vómito durante o luego de la ingesta?	no	no
9. Ud. Fumó durante la ingesta?	si	no
LUEGO DE LA INGESTA DE ALCOHOL.		
10. Cuántas horas durmió?	10	12
11. Al despertarse ingirió algun alimento?	caldo de pollo	no
12. Tomó algun analgésico para el dolor?	no	no
13. Usó algun remedio casero?	no	no
14. Ingirió alguna bebida no alcohólica o alcohólica?	no	jugo y agua
POST UTILIZACION DEL INHALADOR.		
1. A los cuantos minutos post-utilizacion del inhalador:		
1.1. el dolor disminuyó ligeramente:	30	30
1.2. el dolor disminuyó notablemente:	60	0
1.3. el dolor desapareció:	60	0
2. Luego del uso del inhalador, sintió algun efecto desagradable?	no	no
3. Ud. Considera efectivo el inhalador contra el dolor de cabeza?	no	no

N° ORDEN	20	21	22	23
FECHA	14/01/2012	28/02/2012	28/01/2012	28/02/2012
COLOR INHALADOR	verde	morado	paracetamol 500mg	verde
SEXO	m	m	f	f
EDAD (AÑOS)	21	21	25	32
ANTES Y DURANTE LA INGESTA DE ALCOHOL				
1. Tomó alguna medicación?	no	no	no	no
2. Hace cuantas horas fue su ultima ingesta de alcohol?	7	10	6	12
3. A qué hora inicio la ingesta de alcohol?	20:30	18:30	21:00	20:00
4. Qué tipo de alcohol ingirió?	aguardiente	aguardiente	cerveza y vino	cerveza
5. Qué cantidad de la bebida alcohólica que ingirió? (ml).	1950	1200	1550	900
Grados alcohólicos contenidos en la bebida.	43	43	4,2 y 15	4,2
Total de alcohol puro ingerido. (g)	670,8	412,8	148,8	30,2
6. Durante la ingesta de alcohol ingirió algun alimento?	no	snacks	no	no
7. Tomó alguna otra bebida analcohólica?	agua	agua	agua	agua
8. Presentó ud. Vómito durante o luego de la ingesta?	no	no	no	si
9. Ud. Fumó durante la ingesta?	no	no	no	no
LUEGO DE LA INGESTA DE ALCOHOL.				
10. Cuántas horas durmió?	7	7	5	4
11. Al despertarse ingirió algun alimento?	no	no	no	no
12. Tomó algun analgésico para el dolor?	no	no	no	no
13. Usó algun remedio casero?	no	no	no	no
14. Ingerió alguna bebida no alcohólica o alcohólica?	agua	jugo	no	agua
POST UTILIZACION DEL INHALADOR.				
1. A los cuantos minutos post-utilizacion del inhalador:				
1.1. el dolor disminuyó ligeramente:	0	15	10	10
1.2. el dolor disminuyó notablemente:	0	0	25	30
1.3. el dolor desapareció:	0	0	40	30
2. Luego del uso del inhalador, sintió algun efecto desagradable?	olor desagradable	no	n/a	no
3. Ud. Considera efectivo el inhalador contra el dolor de cabeza?	no	no	n/a	si

N° ORDEN	24	25	26	27
FECHA	29/01/2012	25/01/2012	30/01/2012	20/01/2012
COLOR INHALADOR	morado	celeste	morado	blanco
SEXO	f	m	f	f
EDAD (AÑOS)	25	21	34	25
ANTES Y DURANTE LA INGESTA DE ALCOHOL				
1. Tomó alguna medicación?	no	no	no	no
2. Hace cuantas horas fue su ultima ingesta de alcohol?	10	6	1	5
3. A qué hora inicio la ingesta de alcohol?	20:00	21:30	21:00	20:00
4. Qué tipo de alcohol ingirió?	ron	ron	vino	cerveza
5. Qué cantidad de la bebida alcohólica que ingirió? (ml).	1200	1500	1500	1200
Grados alcohólicos contenidos en la bebida.	35	35	15	4,2
Total de alcohol puro ingerido. (g)	336,0	420,0	180,0	40,3
6. Durante la ingesta de alcohol ingirió algun alimento?	no	snacks	no	snacks
7. Tomó alguna otra bebida analcohólica?	gaseosa y agua	gaseosa	no	no
8. Presentó ud. Vómito durante o luego de la ingesta?	no	no	no	no
9. Ud. Fumó durante la ingesta?	no	no	no	no
LUEGO DE LA INGESTA DE ALCOHOL.				
10. Cuántas horas durmió?	8	6	0	4
11. Al despertarse ingirió algun alimento?	desayuno	pan	no	no
12. Tomó algun analgésico para el dolor?	no	no	no	no
13. Usó algun remedio casero?	no	no	no	no
14. Ingerió alguna bebida no alcohólica o alcohólica?	no	no	no	no
POST UTILIZACION DEL INHALADOR.				
1. A los cuantos minutos post-utilizacion del inhalador:				
1.1. el dolor disminuyó ligeramente:	5	15	5	3
1.2. el dolor disminuyó notablemente:	10	30	10	10
1.3. el dolor desapareció:	15	45	15	20
2. Luego del uso del inhalador, sintió algun efecto desagradable?	no	ligero cosquilleo nariz	no	no
3. Ud. Considera efectivo el inhalador contra el dolor de cabeza?	si	si	si	si

N° ORDEN	28	29	30	31
FECHA	29/12/2011	01/01/2012	01/01/2012	17/02/2012
COLOR INHALADOR	verde	verde	morado	celeste
SEXO	f	f	f	f
EDAD (AÑOS)	25	25	35	25
ANTES Y DURANTE LA INGESTA DE ALCOHOL				
1. Tomó alguna medicación?	no	no	no	no
2. Hace cuantas horas fue su ultima ingesta de alcohol?	5	7	6	6
3. A qué hora inicio la ingesta de alcohol?	13:00	22:00	22:00	11:30
4. Qué tipo de alcohol ingirió?	vino	tequila, champagne	tequila	whisky y ron
5. Qué cantidad de la bebida alcohólica que ingirió? (ml).	750	900	300	1200
Grados alcohólicos contenidos en la bebida.	15	38 y 12	38	35
Total de alcohol puro ingerido. (g)	90,0	177,6	91,2	112,0
6. Durante la ingesta de alcohol ingirió algun alimento?	lasaña	arroz	sopa de pollo	no
7. Tomó alguna otra bebida analcohólica?	agua	no	agua	agua y gaseosa
8. Presentó ud. Vómito durante o luego de la ingesta?	no	no	si	no
9. Ud. Fumó durante la ingesta?	no	no	no	no
LUEGO DE LA INGESTA DE ALCOHOL.				
10. Cuántas horas durmió?	0:20	6	6	6
11. Al despertarse ingirió algun alimento?	no	no	no	desayuno
12. Tomó algun analgésico para el dolor?	no	no	no	no
13. Usó algun remedio casero?	no	no	no	no
14. Ingirió alguna bebida no alcohólica o alcohólica?	no	no	no	agua con limon
POST UTILIZACION DEL INHALADOR.				
1. A los cuantos minutos post-utilización del inhalador:				
1.1. el dolor disminuyó ligeramente:	5	30	20	20
1.2. el dolor disminuyó notablemente:	10	45	45	0
1.3. el dolor desapareció:	20	60	60	0
2. Luego del uso del inhalador, sintió algun efecto desagradable?	no	no	no	ardor picaçon nariz
3. Ud. Considera efectivo el inhalador contra el dolor de cabeza?	si	si	si	no

N° ORDEN	32	33	34	35
FECHA	15/01/2012	03/03/2012	25/02/2012	17/02/2012
COLOR INHALADOR	celeste	paracetamol 500mg	paracetamol 500mg	celeste
SEXO	f	m	f	f
EDAD (AÑOS)	25	27	22	20
ANTES Y DURANTE LA INGESTA DE ALCOHOL				
1. Tomó alguna medicación?	no	no	no	ranitidina 500
2. Hace cuantas horas fue su ultima ingesta de alcohol?	10	5	12	8
3. A qué hora inicio la ingesta de alcohol?	22:00	21:00	13:00	22:00
4. Qué tipo de alcohol ingirió?	whisky y ron	ron	ron	cerveza
5. Qué cantidad de la bebida alcohólica que ingirió? (ml).	2100	2400	2100	3000
Grados alcohólicos contenidos en la bebida.	35	35	35	4,2
Total de alcohol puro ingerido. (g)	196,0	224,0	196,0	100,8
6. Durante la ingesta de alcohol ingirió algun alimento?	no	snacks	chancho	no
7. Tomó alguna otra bebida analcohólica?	agua	gaseosa	gaseosa	gaseosa
8. Presentó ud. Vómito durante o luego de la ingesta?	no	no	si	no
9. Ud. Fumó durante la ingesta?	no	no	no	no
LUEGO DE LA INGESTA DE ALCOHOL				
10. Cuántas horas durmió?	7	5	10	0
11. Al despertarse ingirió algun alimento?	ceviche	no	no	encebollado
12. Tomó algun analgésico para el dolor?	no	si	si	no
13. Usó algun remedio casero?	no	no	no	no
14. Ingerió alguna bebida no alcohólica o alcohólica?	gatorade	no	no	agua
POST UTILIZACION DEL INHALADOR.				
1. A los cuantos minutos post-utilizacion del inhalador:				
1.1. el dolor disminuyó ligeramente:	10	25	25	0
1.2. el dolor disminuyó notablemente:	30	45	30	0
1.3. el dolor desapareció:	0	60	50	0
2. Luego del uso del inhalador, sintió algun efecto desagradable?	no	n/a	n/a	no
3. Ud. Considera efectivo el inhalador contra el dolor de cabeza?	si	n/a	n/a	no

Nº ORDEN	36	37	38	39
FECHA	17/02/2012	17/02/2012	17/03/2012	18/02/2012
COLOR INHALADOR	celeste	celeste	celeste	paracetamol 500mg
SEXO	m	f	f	f
EDAD (AÑOS)	25	27	20	25
ANTES Y DURANTE LA INGESTA DE ALCOHOL				
1. Tomó alguna medicación?	no	no	no	acnotin
2. Hace cuantas horas fue su ultima ingesta de alcohol?	10	12	36	8
3. A qué hora inicio la ingesta de alcohol?	22:00	22:00	22:00	20:00
4. Qué tipo de alcohol ingirió?	cerveza	ron	cerveza	aguardiente
5. Qué cantidad de la bebida alcohólica que ingirió? (ml).	3600	3600	300	2700
Grados alcohólicos contenidos en la bebida.	4,2	35	4,2	43
Total de alcohol puro ingerido. (g)	121,0	336,0	10,1	309,6
6. Durante la ingesta de alcohol ingirió algun alimento?	hamburguesa	no	no	snacks
7. Tomó alguna otra bebida analcohólica?	agua	gaseosa	no	agua
8. Presentó ud. Vómito durante o luego de la ingesta?	no	no	no	no
9. Ud. Fumó durante la ingesta?	si	no	no	no
LUEGO DE LA INGESTA DE ALCOHOL.				
10. Cuántas horas durmió?	3	5	6	6
11. Al despertarse ingirió algun alimento?	frutas	no	desayuno	encebollado
12. Tomó algun analgésico para el dolor?	no	no	no	si
13. Usó algun remedio casero?	no	no	no	no
14. Ingirió alguna bebida no alcohólica o alcohólica?	cerveza	gaseosa	agua	no
POST UTILIZACION DEL INHALADOR.				
1. A los cuantos minutos post-utilizacion del inhalador:				
1.1. el dolor disminuyó ligeramente:	0	0	20	25
1.2. el dolor disminuyó notablemente:	0	0	30	30
1.3. el dolor desapareció:	0	0	45	35
2. Luego del uso del inhalador, sintió algun efecto desagradable?	no	no	no	n/a
3. Ud. Considera efectivo el inhalador contra el dolor de cabeza?	no	no	si	n/a

N° ORDEN	40	41	42
FECHA	16/02/2012	01/01/2012	02/03/2012
COLOR INHALADOR	paracetamol 500mg	paracetamol 500mg	paracetamol 500mg
SEXO	f	f	f
EDAD (AÑOS)	20	25	26
ANTES Y DURANTE LA INGESTA DE ALCOHOL			
1. Tomó alguna medicación?	no	no	glucofage
2. Hace cuantas horas fue su ultima ingesta de alcohol?	12	8	5
3. A qué hora inicio la ingesta de alcohol?	0:00	22:00	21:00
4. Qué tipo de alcohol ingirió?	coctel	ron y cerveza	ron
5. Qué cantidad de la bebida alcohólica que ingirió? (ml).	3000	3600	2700
Grados alcohólicos contenidos en la bebida.		35 y 4,2	35
Total de alcohol puro ingerido. (g)	0,0	264,3	252,0
6. Durante la ingesta de alcohol ingirió algun alimento?	sopa	snacks	no
7. Tomó alguna otra bebida analcohólica?	agua	agua, gaseosa, energizante	gaseosa
8. Presentó ud. Vómito durante o luego de la ingesta?	si	si	no
9. Ud. Fumó durante la ingesta?	si	no	no
LUEGO DE LA INGESTA DE ALCOHOL.			
10. Cuántas horas durmió?	6	5	5
11. Al despertarse ingirió algun alimento?	sopa	pan	no
12. Tomó algun analgésico para el dolor?	si	si	si
13. Usó algun remedio casero?	no	no	no
14. Ingerió alguna bebida no alcohólica o alcohólica?	agua	agua	no
POST UTILIZACION DEL INHALADOR.			
1. A los cuantos minutos post-utilización del inhalador:			
1.1. el dolor disminuyó ligeramente:	20	25	20
1.2. el dolor disminuyó notablemente:	25	30	30
1.3. el dolor desapareció:	30	30	40
2. Luego del uso del inhalador, sintió algun efecto desagradable?	n/a	n/a	n/a
3. Ud. Considera efectivo el inhalador contra el dolor de cabeza?	n/a	n/a	n/a

4.3 ANEXOS: CÁLCULOS ESTADÍSTICO.

4.3.1 H_{01} :

Los conos nasales de *Cymbopogon citratus* tienen el mismo efecto que los conos nasales placebo.

$$p_1 = 0,818181818$$

$$p_2 = 0,3$$

$$p_1 - p_2 = 0,518181818$$

$$z_c = 1,96$$

$$\text{Error estándar} = 0,185805453$$

$$\hat{p} = 0,571428571$$

$$Z_o = 2,396493651$$

$Z_o > Z_c$ se rechaza H_{01}

4.3.2 H_{02} :

Los conos nasales de *Ruta graveolens* tienen el mismo efecto que los conos nasales placebo.

$$p_1 = 0,909090909$$

$$p_2 = 0,3$$

$$p_1 - p_2 = 0,609090909$$

$$z_c = 1,96$$

error estándar= 0,168858367

$\hat{p} = 0,619047619$

$z_0 = 2,870591786$

$Z_0 > Z_c$ se rechaza H_{02} .

4.3.3 H_{03} :

Los conos nasales de *Ruta graveolens* tienen el mismo efecto que los conos nasales de *Cymbopogon citratus*.

$p_1 = 0,909090909$

$p_2 = 0,818181818$

$p_1 - p_2 = 0,090909091$

$z_c = 1,96$

error estándar= 0,145040734

$\hat{p} = 0,863636364$

$z_0 = 0,621260744$

$Z_0 > Z_c$ No se rechaza H_{03}

5 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1)** OLIVEIRA María, VELAZQUEZ Dilia, BERMUDEZ Alexis/ “LA INVESTIGACIÓN ETNOBOTÁNICA SOBRE PLANTAS MEDICINALES”/ Interciencia: Revista de ciencia y tecnología de América/ Vol. 30/ Nº. 8 /2005 /pg. 453-459.
- 2)** MACIAS GUARASA, Javier/ “LOS SISTEMAS DEL OLFATO Y DEL GUSTO: FISILOGIA Y FUNCIONAMIENTO, EL OLFATO Y EL GUSTO ELECTRONICO”/ Ingeniería Neurosensorial/ Departamento de Ingeniería Electrónica/ Capítulo 2: Fisiología y Funcionamiento del Olfato/ pg. 2-6
- 3)** KUKLINSKI, Claudia/ “FARMACOGNOSIA: ESTUDIO DE LAS DROGAS Y SUSTANCIAS MEDICAMENTOSAS DE ORIGEN NATURAL”/ Ediciones Omegas, S.A. / Barcelona- España/ 2000/ pg. 135, 140-143, 179.
- 4)** Instituto de Investigación de Recursos Biológico “Alexander von Humboldt”/ “ESTUDIO DEL MERCADO COLOMBIANO DE ACEITES ESENCIALES”/ Biocomercio Sostenible 2003/ Bogotá, Colombia/ pg. 12; 26-27
- 5)** MARTINEZ M, Alejandro, Profesor/ Facultad Química Farmacéutica/ Universidad de Antioquia/ “ACEITES ESENCIALES”/ Medellín, Colombia/ Febrero 2003/ pg. 1-2, 5-18.
- 6)** KUKLINSKI, Claudia/ “FARMACOGNOSIA: ESTUDIO DE LAS DROGAS Y SUSTANCIAS MEDICAMENTOSAS DE ORIGEN NATURAL”/ Ediciones Omegas, S.A. / Barcelona- España/ 2000/ pg.135.

- 7)** ORTUÑO S, Manuel Fco. / “MANUAL PRACTICO DE ACEITES ESENCIALES, AROMAS Y PERFUMES”/ Editorial Aiyana/ Capítulo 1.3 Composición química de un aceite esencial/ pg. 14.
- 8)** LAVABRE, Marcel/ “AROMATERAPIA LIBRO PRACTICO”/Editorial Inner Traditions International/ USA/ pg. 18-19; 38-49
- 9)** GARCIA B, Lourdes, Lic; ROJO D, Mercedes Delia, Dra., GARCIA G, Luis Vicente, Dr.; HERNANDEZ A, Maureen, Lic/ “PLANTAS CON PROPIEDADES ANTIINFLAMATORIAS”/Centro de Investigaciones Biomédicas “Victoria de Girón”/ Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas/ La Habana, Cuba/ julio-septiembre 2002.
- 10)** MARTINEZ GUERRA, María Julia Lic; BETANCOUR BADELL, José Dr.; RAMIREZ ALBAJES, Ana Rosa Dra.; BARCELO PEREZ, Héctor Dr.; MENESES VALENCIA, Rafael Dr.; LAIMEZ AZCUY, Arnaldo Dr. / “EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA DE LOS EXTRACTOS FLUIDOS AL 30 Y 80 % DE *CYMBOPOGON CITRATUS*” / Revista Cubana De Plantas Medicas /Habana, Cuba /2000/ pg. 97-101.
- 11)** The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products/ “*Ruta Graveolens*”/ EMA/ Marzo 1999 / pg 3.
- 12)** M, Daniel/“MEDICINAL PLANTS: CHEMISTRY AND PROPERTIES” / 2006/ pg74.
- 13)** BERDONCES José Luis, Dr. / "GRAN ENCICLOPEDIA DE PLANTAS MEDICINALES”/ Susaeta S.A/ Madrid/ 2007/ pg. 282-283.
- 14)** KOEPPEN, B.H; ROUX, D.G / “C-GLYCOSYFLAVONOIDS: THE CHEMISTRY OF ORIENTIN AND ISOORIENTIN”/ Biochem J. / Noviembre 1965/ volumen 2 pg. 444–448.

- 15)** MUÑOZ, Orlando, MONTES, Marco/ “PLANTAS MEDICINALES DE USO EN CHILE: QUÍMICA Y FARMACOLOGÍA”/ Editorial Universitaria/ Enero del 2004/ pg. 16.
- 16)** MARTINO, Virginia/ “LOS FLAVONOIDES COMO PROMISORIOS AGENTES PREVENTIVOS Y TERAPEUTICOS”/ Cátedra de Farmacognosia/ Facultad de Farmacia y Bioquímica/ Universidad de Buenos Aires/ pg. 306
- 17)** Química Orgánica I/ “DESTILACION POR ARRASTRE DE VAPOR”/ pg. 80-82
- 18)** ASTOLFI, Emilio/ “TOXICOLOGIA DE PREGRADO”/ Editorial López Libreros/ argentina 1982/ pg. 83-85, 93-94, 103, 114-115, 117, 176, 276, 318-319.
- 19)** J. Roldán, C. Frauca, A. Dueñas/ “INTOXICACION POR ALCOHOLES”/ Revista Scielo/ Anales del Sistema Sanitario de Navarra/ Pamplona 2003/ pg. 132-133
- 20)** ARAGÓN, C.; MIQUEL, M.; CORREA, M.; SANCHIS-SEGURA, C. / “ALCOHOL Y METABOLISMO HUMANO”/ Área de Psicobiología/ Universitat Jaume I. Castelló/ Revista Adicciones/ Vol. 14/ suplemento 1/ 2002/ pg. 25
- 21)** Jan Koolman/ “BIOQUIMICA: TEXTO Y ATLAS”/ Metabolismo del Etanol/ Editorial Médica Panamericana/ 2005/ pg. 320
- 22)** CALLEJA, S; MATEOS, V/ “LA RESACA: ALGO MAS QUE UN DOLOR DE CABEZA”/ Revista Kranion/ 2003/ Oviedo, España/ pg. 12-14

- 23)** ABILLEIRA C, S/ “CEFALEA ASOCIADA AL USO, ABUSO Y RETIRADA DE CIERTAS SUSTANCIAS”/ Capitulo: Cefalea producida por el uso o exposición aguda a una sustancia/ Kranion 2003/ pg. 3
- 24)** REPETTO, M/ “TOXICOLOGIA AVANZADA”/ Ediciones Díaz Santos/ Madrid- España/ 1995/ Capítulo 11: Toxicología del alcohol étílico/ pg.442-444.
- 25)** TANNO, Mario E.; FERRETTI, Sebastián/ “INJURIA HEPATICA POR ALCOHOL: ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS”/ Cátedra de Gastroenterología/ Facultad de Medicina/ Universidad de Rosario/ Argentina/ pg. 59.
- 26)** SWIFT, Robert; DAVIDSON, Dena/ “ALCOHOL HANGOVER: MECHANISM AND MEDIATORS”/ Volumen 22/ 1998/ pg. 56- 57, 59.
- 27)** PASCUL, Julio/ “MIGRAÑA: DIGNOSTICO Y TRATAMIENTO”/ Servicio de Neurología/ Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/ Santander/ PG. 552
- 28)** COMPANIONI GASQUEZ, Mirtha/ “ACIDO ARAQUIDONICO Y RADICALES LIBRES: SU RELACION CON EL PROCESO INFLAMATORIO”/ Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas/ Volumen 14/ Ciudad de la Habana/ Enero- Diciembre 1995.
- 29)** TRILLO, Fauli/ “TRATADO DE FARMACIA GALENICA”/ Otras formas farmacéuticas de administración por vía bucofaríngea, ocular, nasal y auricular/ Luzan S.A. / Madrid/ pg. 834.
- 30)** OBREGÓN REYNAGA, Jesús/ “PRUEBA DE COMPARACION DE DOS PROPORCIONES”/ Departamento de Salud y Censenanza/ UNAM/ México/ pg. 140

- 31)** UNAM/ Biblioteca digital ILCE/ “NEUROPSICOFARMACOLOGIA”/
Capítulo 6/ Volumen 3.
- 32)** KAYE, Dr. Sidney/ “EL ALCOHOL Y SUS EFECTOS EN EL HOMBRE”/
Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana/ Agosto 1972/ pg.158-159
- 33)** Norma Técnica Ecuatoriana 362/ “BEBIDAS ALCOHOLICAS:
AGUARDIENTE DE CAÑA RETIFICADO. REQUISITOS”/ Cuarta
Revisión/ Ecuador/ 1992
- 34)** BOLET A, Miriam; SOCARRÁS S, María Matilde/ “EL ALCOHOLISMO,
CONSECUENCIAS Y PREVENCIÓN”/ Hospital Universitario "General
Calixto García”/ Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas/ Versión
22/ Número 1/ Ciudad de la Habana/ Enero – Marzo/ 2003
- 35)** BRITO, RG; GUIMARÃES, AG; QUINTANS, JS; SANTOS, MR; DE
SOUZA, DP; BADAUE-PASSO, D Jr.; DE LUCCA, W Jr.; BRITO, FA;
BARRETO, EO; OLIVEIRA, AP; QUINTANS; LJ Jr./ “CITRONELLOL, A
MONOTERPENE ALCOHOL, REDUCES NOCICEPTIVE AND
INFLAMMATORY ACTIVITIES IN RODENTS”/ Departamento de
Fisiología/ Universidad Federal de Sergipe/ Brasil/ Febrero 2012.
- 36)** BACHIEGA, TF; SFORCIN, JM/ “LEMONGRASS AND CITRAL EFFECT
ON CYTOKINES PRODUCTION BY MURINE MACROPHAGES.”/
Departamento de Microbiología e Inmunología/ Instituto Biociencias/
UNESP/ Brasil/ Septiembre 2011.
- 37)** RATHEESH, M; SHYNI, GL; SINDHU, G; HELEN, A/ “PROTECTIVE
EFFECTS OF ISOLATED POLYPHENOLIC AND ALKALOID FRACTION
OF RUTA GRAVEOLENS L. ON ACUTE AND CHRONIC MODELS OF
INFLAMMATION”/ Departamento de Bioquímica/ Universidad de Kerala/
India/ Febrero 2010.