Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: *CROCUS SATIVUS* EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. NEUROPROTECCIÓN, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Autor: Claudia Martínez Alonso
Tutor: Teresa Ortega Hernández-Agero
Convocatoria: Febrero 2017

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Resumen

Cada vez es más común el uso de plantas medicinales para tratar diferentes afecciones. El azafrán, *Crocus sativus* L., ha sido popularmente utilizado en la medicina tradicional por sus múltiples propiedades curativas. Sin embargo, en los últimos años, se ha desarrollado un gran interés por el estudio de sus componentes activos principales: crocina, crocetina, safranal y picrocrocina. Este trabajo pretende revisar la información existente actual de los estigmas de azafrán en relación a sus actividades sobre las alteraciones del SNC. Se ha comprobado en diversos estudios actuales que el azafrán y sus componentes son esperanzadores para el tratamiento de las enfermedades mencionadas pero es necesaria una mayor investigación.

1. Introducción y antecedentes

El sistema nervioso es la estructura más compleja de nuestro organismo. Su enorme importancia se percibe al saber que participa en prácticamente todas las funciones de nuestro cuerpo. Su integridad estructural y funcional es determinante para nuestro diario bienestar porque es el que integra la recepción del medio ambiente, funcionamiento y razonamiento.[1]

Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los trastornos neurológicos (desde la enfermedad de Alzheimer y la epilepsia o los accidentes cerebrovasculares hasta el dolor de cabeza) afectan en todo el mundo a unos mil millones de personas.[2]

A día de hoy, dos de las enfermedades más comunes que afectan a la población mundial son la ansiedad y la depresión.

La ansiedad es un estado emocional que conlleva muchos trastornos psiquiátricos. Lleva asociados síntomas físicos (taquicardia, trastornos respiratorios, sudoración, temblor, fatiga y tensión muscular) y psicológicos (dificultad para controlar una inquietud, agitación o sensación de estar sobrecargado o agotado, dificultad de concentración o trastornos de memoria, irritabilidad y perturbación del sueño).

Puede tratarse de una respuesta fisiológica normal ante situaciones nuevas y desconocidas, pero cuando es grave e incapacitante se convierte en patológica y se distinguen diferentes trastornos de ansiedad.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Para explicar el origen y las bases de las modificaciones afectivas que definen la ansiedad, así como sus mecanismos neurofisiológicos existen varias teorías. Una activación excesiva del sistema nervioso o de algunos de sus núcleos sería el origen de los estado de ansiedad, especialmente de los que intervienen en el procesamiento del estímulo (amígdala, *locus coeruleus*, etc.). Entre los sistemas de transmisión neuroquímica que modulan los circuitos neuroanatómicos que provocan la ansiedad, los más consistentes son los que conforman el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el sistema noradrenérgico, que son responsables de importantes funciones que preparan al organismo para defenderse o responder al estrés, potenciando la vigilancia, movilizando los depósitos de energía, modulando la memoria y elevando la función cardiovascular. También participan otros sistemas, como son los sistemas GABA, dopaminérgico, serotoninérgico, opioide y neuropéptido Y.

Habría que descartar la existencia de una causa somática subyacente o una patología psiquiátrica antes de instaurar un tratamiento para la ansiedad.

Hasta hoy, el tratamiento farmacológico de la ansiedad se ha centrado en medicamentos cuyo objetivo es el ácido γ-aminobutírico (GABA) y la neurotransmisión serotoninérgica, como las benzodiazepinas, los agonistas parciales del receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ($ISRS_s$). Pero estos tratamientos no son efectivos en algunas formas de ansiedad. Además, algunos de estos fármacos pueden presentar efectos adversos como sedación, déficits de memoria, dependencia, disfunción sexual o ganancia de peso.[3]

En el caso de trastornos de ansiedad leve a moderado, pueden utilizarse plantas medicinales.

La depresión es una enfermedad mental grave con un cuadro complejo caracterizado por un descenso vital del individuo, tanto en el plano somático como neuropsíquico. En el plano somático se observa: hipotensión arterial, cefalea, cansancio muscular, insomnio, opresión precordial y adelgazamiento; en el plano psíquico y afectivo: sentimientos de insuficiencia, de incapacidad y de culpa, disminución del tono afectivo, cansancio y tristeza.

Algunas formas graves de depresión, a las cuales no es posible atribuir ninguna causa orgánica o psicoambiental, pueden ser debidas a un trastorno de la correlación neuropsíquica existente entre la corteza cerebral y la cápsula interna.

Los trastornos afectivos están causados por múltiples factores, tanto los factores genéticos como biológicos y psicológicos (personalidad, acontecimientos vitales, soporte social, etc.) pueden estar implicados. Varios neurotransmisores (serotonina, noradrenalina, dopamina, GABA y acetilcolina) y neuropéptidos (somatostatina, vasopresina, colecistocinina, péptidos opioides y corticoliberina) están vinculados directa o indirectamente. Por ejemplo, existe la teoría monoaminérgica, propuesta en el año 1965, que indica que la patología depresiva se basa en una deficiencia funcional en la transmisión de monoaminas (noradrenalina y serotonina) en el sistema nervioso central (SNC).

Para afrontar el tratamiento de la depresión se deberían combinar varias técnicas; tanto la fármacoterapia como la psicoterapia, e incluso la fitoterapia.

Actualmente, la terapia farmacológica está orientada a incrementar la concentración de dopamina, de serotonina y de noradrenalina en el espacio sináptico, inhibiendo su recaptación, su degradación y/o utilizando sus respectivos receptores como dianas terapéuticas. Los grupos de fármacos más aplicados son los inhibidores de la recaptación de monoaminas, como los antidepresivos tricíclicos (imipramina), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) (escitalopram, fluoxetina), y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) (moclobemida). A pesar de que son muy eficaces, no están exentos de efectos secundarios como son somnolencia, sequedad de boca, mareos, estreñimiento, náuseas, disfunción sexual, por lo que muchos pacientes abandonan el tratamiento.

Para que los pacientes consigan los primeros efectos terapéuticos, han de transcurrir de dos a cuatro semanas desde el momento de su administración. Estos varían según los pacientes y para evitar recaídas los tratamientos han de ser de larga duración.

Según una estadística de la OMS, la depresión es la primera causa de discapacidad en el mundo y constituye el 27% de todos los casos de discapacidad generados por cualquier afección. También los estudios revelan que es el trastorno psiquiátrico más frecuente:

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

afecta al 10-20% de la población adulta y existe el doble número de casos en la mujer que en el hombre.

Dos síndromes depresivos específicos de las mujeres son el síndrome premenstrual y la depresión postparto.

El síndrome premenstrual es uno de los problemas más comunes durante su edad reproductiva, uno de los factores que hace a las mujeres más propensas a la depresión, especialmente en los procesos premenstruales, posparto y periodos climatéricos. Es una mezcla de síntomas físicos, psicológicos y de comportamiento que ocurren durante la fase luteínica de cada ciclo menstrual y desaparecen rápidamente en unos pocos días (7-14 días) después del comienzo del sangrado menstrual y con una prevalencia del 80-90% de las mujeres. Hasta el momento, los procesos fisiopatológicos implicados no han sido totalmente identificados. Puede deberse al efecto de la progesterona en neurotransmisores tales como serotonina, GABA, opioides o catecolaminas. Otros factores desencadenantes pueden ser el aumento de la prolactina, el aumento de la sensibilidad a los efectos de ésta, anomalías de la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, la insulino-resistencia y modificaciones en el metabolismo de la glucosa, deficiencias nutricionales, modificaciones en la sensibilidad a las hormonas endógenas o un desequilibrio de fluidos y electrolitos. Se han observado más de 100 signos y síntomas relacionados con el síndrome premenstrual. Entre ellos, síntomas físicos (fatiga, dolores de cabeza, hinchazón, sensibilidad en los senos, edema, aumento de peso y erupciones cutáneas) y emocionales (irritabilidad, ansiedad, ira y depresión). [4]

La depresión posparto es una enfermedad que afecta a un 10-15% de las mujeres después del parto. Está asociado al sufrimiento materno y tiene consecuencias negativas para la relación madre-hijo. La etiología del desequilibrio en el estado de ánimo, los trastornos depresivos, en particular, no se entiende completamente.[5]
Sin embargo, hay pruebas que constatan que los sistemas serotoninérgicos juegan un papel central. Los ISRSs son en la actualidad la primera línea de tratamiento farmacológico.[5]

Los trastornos neurodegenerativos también son objeto actualmente de estudio por su alto índice de casos. El término neurodegeneración (*neuro*, en relación con las neuronas, y *degeneración*, con el proceso de pérdida de la estructura o de la función) abarca

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

cualquier situación patológica que daña principalmente a las neuronas. Entre las numerosas enfermedades neurodegenerativas destacan la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Alzheimer es responsable de la mayoría de las demencias entre las personas mayores de 65 años y afecta a más de 15 millones de personas en todo el mundo. Es un trastorno neurodegenerativo y progresivo, relacionado con una alteración global de las funciones mentales superiores y cuya primera manifestación es olvidar los acontecimientos recientes. A medida que la enfermedad avanza, se van deteriorando otras funciones cognitivas, como la habilidad verbal y visuoespacial, la capacidad para realizar cálculos y para utilizar objetos corrientes. La disfunción cognitiva suele ir asociada a trastornos del comportamiento, como distracción, desorientación, depresión o agresiones. Es una enfermedad gradual pero imparable, la memoria se pierde completamente y las personas afectadas se vuelven dependientes de los demás.

Las personas con esta enfermedad presentan una pérdida de neuronas colinérgicas, así como un bajo nivel de acetilcolina en el cerebro, lo cual se asocia a la pérdida de la función cognitiva característica de la enfermedad.

Se caracteriza por dos manifestaciones patológicas: 1) el depósito extracelular de péptido β-amieloide (Aβ) en el parénquima cerebral (placas seniles) y en vasos sanguíneos cerebrales (amiloide vascular), y 2) la formación de ovillos neurofibrilares intraneuronales, formados por agregados de una forma hiperfosforilada de una proteína neuronal asociada a los microtúbulos.

Los investigadores siguen estudiando fármacos para prevenir o retardar su progresión. En la actualidad, los únicos fármacos aprobados son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepecilo, galantamina, rivastigmina) y la memantina, un antagonista del subtipo NMDA del receptor de glutamato.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurológica idiopática, que se caracteriza por la lenta y progresiva degeneración de algunas partes del sistema nervioso. Afecta a una de cada cien personas de más de 65 años y se caracteriza por trastornos motores como bradicinesia, rigidez, temblor en reposo y alteración de los reflejos posturales. Otros síntomas menos frecuentes son los trastornos cognitivos (demencia, pérdida de memoria), de la emotividad (depresión), de la percepción

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

(alucinaciones, delirio, falsas percepciones), del sueño, gastrointestinales y cutáneos (sudoración excesiva).

Su patogénesis se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas localizadas en la parte compacta de la sustancia negra que proporcionan inervación dopaminérgica al cuerpo estriado. En los pacientes afectados de enfermedad de Parkinson, la aparición de inclusiones (cuerpos de Lewy) y la pérdida de este tipo de neuronas son más precoces y rápidas. Los síntomas aparecen cuando se ha perdido el 70-80% de la población neuronal.

La base del tratamiento actual, para que la función dopaminérgica se restituya, mediante el aumento del contenido de dopamina o el estímulo adecuado de los receptores dopaminérgicos, es el uso de fármacos como la levodopa o agonistas dopaminérgicos. Existen otras opciones terapéuticas que pueden paliar algunos síntomas, como los bloqueantes de receptores muscarínicos.

Otra enfermedad neurodegenerativa que afecta específicamente a la neuro-retina del ojo es la degeneración macular.

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es la patología degenerativa ocular más frecuente de pérdida irreversible de la visión central en las personas mayores. Consiste en el deterioro de la mácula, que es el área central y más sensible de la retina. Se caracteriza, en su fase temprana, por grandes drusas blandas e hipo-hiperpigmentación del epitelio pigmentario retiniano. La DMAE tardía, el estadio potencialmente cegador de la enfermedad, incluye atrofia geográfica (DMAE "seca") o membranas neovasculares subretinianas (DMAE "húmeda").[6]

Se considera una enfermedad multifactorial, cuyo desarrollo y progresión son los resultados de una compleja interacción entre factores de riesgo genéticos y ambientales. Tanto el estrés oxidativo como la inflamación crónica parecen desempeñar un papel importante, junto con muchos factores de riesgo genéticos. El resultado final es la muerte de los fotorreceptores y, consecuentemente, las funciones visuales se deterioran progresivamente.[6]

Otras enfermedades neurológicas, aunque menos frecuentes, son los trastornos psicóticos como la esquizofrenia.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

La esquizofrenia es una enfermedad poligénica, polisintomática y deteriorante, y según los conocimientos actuales, se cree que no es posible curar esta enfermedad con medicamentos que actúan únicamente en el plano funcional. Sin embargo, sí es posible modificar su evolución, para ello, hay que conocer las alteraciones anatómicas y funcionales que se producen en esta enfermedad. Existe un tipo de esquizofrenia con predominio de síntomas negativos (alogia, abulia-apatía, asociabilidad, indiferencia afectividad y déficit de atención). Este tipo tiene una mala respuesta al uso de antipsicóticos y peor evolución de la enfermedad. La esquizofrenia con predominio de síntomas positivos (alucinaciones, delirios, comportamiento extravagante, alteraciones formales del pensamiento) tiene mayor respuesta al tratamiento convencional y desenlace.

El mecanismo fisiopatológico de la esquizofrenia no se conoce con exactitud. El tratamiento actual consiste principalmente en una combinación de psicoterapia social y antipsicóticos. La fármacoterapia debe instaurarse rápidamente para obtener los mejores resultados, e implica la elección entre antipsicóticos clásicos como la clorpromazina o el haloperidol, que bloquean a los receptores D_2 de la dopamina en el centro del mesencéfalo y se ha sugerido que puedan estar implicados en la hiperactividad del sistema dopaminérgico, y los antipsicóticos atípicos como la clozapina, que es un inhibidor relativamente débil de los receptores D_2 de la dopamina que ha apoyado más la posible implicación de un desequilibrio de otros neurotransmisores como la serotonina.

Sin embargo, todos estos fármacos están dirigidos a mejorar la sintomatología.

Los fármacos que consiguen prevenir o bloquear este daño neuronal se denominan neuroprotectores. Entre ellos se encuentran muchos principios activos de plantas medicinales con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

2. Objetivo:

El propósito de esta revisión bibliográfica es conocer y profundizar sobre las propiedades beneficiosas del azafrán en enfermedades del SNS.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

3. Metodología:

Se ha llevado a cabo una revisión actualizada del material publicado utilizando la base de datos PubMed, donde se han realizado búsquedas usando palabras clave como "saffron", "safranal", "crocin", "neuroprotection", "depression", "anxiety". No se ha encontrado monografía de *Crocus sativus* en las bases de datos OMS, ESCOP y German Commission E, así como tampoco información en EMA, EFSA Y AECOSAN. Además, se consultaron libros especializados en fitoterapia y plantas medicinales, farmacoterapéutica y enfermedades del sistema nervioso.

AZAFRÁN

Corresponde a la especie botánica *Crocus sativus* L. de la familia *Iridaceae.* El nombre genérico proviene de la palabra griega "*Kroke*", filamento, en alusión la parte utilizada como droga (estigma). El nombre específico *sativus* expresa su condición de planta cultivada.

Es originario de Asia Menor y de la Península Balcánica. Se cultiva en España, Francia, Italia, Grecia, Turquía, Irán y la India. En España se cultiva en La Mancha, Murcia, Castellón, Valencia, Andalucía y Baleares.

Figura 1: Flor de azafrán[7]

Se trata de una planta vivaz, herbácea, acaule, de 10 a 20 cm de altura y vegetación estivo-otoñal, que florece de septiembre a noviembre. Posee un bulbo sólido, esferoidal, blanquecino, en el interior carnoso y recubierto por una especie de membranas de color leonado. En la parte superior y hacia el centro, desarrolla de 6 a 9 hojas sésiles, subcilíndricas, arresotadas, lineales, con los bordes ciliados; las flores son hermafroditas, solitarias, de color lila, nacen de la región terminal del bulbo y están protegidas por una espata blanquecina. Tiene los pétalos unidos, formando un tubo que llega hasta el bulbo y el estilo dividido, en su parte superior, en tres estigmas, que sobresalen de la flor; son filiformes, de color anaranjado-oscuro, cuando están frescos o pardo-rojizos cuando están secos. El olor es fuerte, característico; el sabor amargo y algo picante. Al ser masticados tiñen la saliva

de color amarillo-anaranjado. El fruto es una cápsula trilocular, dehiscente, que contiene numerosas semillas globosas.

El azafrán crece en clima templado, templado-cálido y seco, soporta altas temperaturas y fríos intensos. La temperatura media anual debe oscilar entre 10°C y 15°C. Es una especie poco exigente en agua pero hay dos épocas críticas en la necesidad de humedad; una en primavera, para favorecer el desarrollo de los bulbos y otra a principios de otoño, para facilitar el brote y la floración.

Crece en suelos ni muy húmedos ni muy impermeables y a una altitud hasta los 1300 metros.

Se cultiva con fines alimenticios y en la actualidad por sus propiedades terapéuticas. La recolección de las flores y separación de los estigmas, parte utilizada, es una tarea laboriosa que encarece el coste del producto denominándole por esta razón "oro rojo".

Tradicionalmente la recolección se realiza anualmente, cortando las flores con los dedos pulgar e índice, a medida que se abran las flores, desde finales de septiembre a finales de octubre, desde primeras horas de la mañana, suspendiéndola en las horas de más calor. Las flores se depositan en unas cestas de mimbre recubiertas de tela; como la floración es progresiva, la recolección dura varios días.

Composición química

La composición del azafrán es de 14-16% de agua, 11-13% de materias nitrogenadas, 12-15% de azúcares, 41-44% de extracto soluble, 0.6-0.9% de aceite volátil, 4-5% de fibras y 4-6% trazas. Contiene dos vitaminas importantes: riboflavina y tiamina y también pequeñas cantidades de β-caroteno. El contenido de riboflavina oscila entre 56 y 138 μg/g, el más alto que se encuentra en cualquier alimento. Los niveles de concentración de tiamina oscilan entre 0,7 y 4 μg/g, valores medios que se encuentran en los vegetales. Además, en el bulbo, se encuentran ácidos grasos como oleanólico, palmítico, palmitoleico y oleico, y los ácidos grasos esenciales, linoleico y linolénico. Se han encontrado esteroles (campesterol, estigmasterol y β-sitosteral), triterpenos como el ácido ursólico.[8]

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Para explicar las propiedades químicas y farmacológicas del azafrán, los datos se obtienen a partir del análisis de los lóbulos estigmáticos rojos de la flor de *C. sativus*. Su análisis químico ha demostrado la presencia de cerca de 150 compuestos volátiles y no volátiles. Sin embargo, hasta ahora se han identificado menos de 50. Entre los componentes volátiles se han encontrado monoterpenos, alcoholes terpénicos o sus ésteres, entre los que el safranal es el componente principal. Los compuestos no volátiles comprenden carotenoides (crocetina y sus ésteres crocinas), heterósidos del safranal (picrocrocina) y flavonoides. También se han detectado α-caroteno, licopeno y zeaxantina.[3, 8]

Conforme a estos datos, la planta contiene tres metabolitos principales: las picrocrocinas, que son las principales sustancias responsables del sabor amargo del azafrán, el safranal, que es el principal componente del aceite volátil responsable del aroma característico del azafrán y las crocinas, que son los compuestos coloreados del azafrán (ésteres glucosilados de la crocetina solubles en agua).[8]

-Picrocrocina ($C_6H_{26}O_7$) es una sustancia de sabor amargo descubierta por Kajser; está presente en los estigmas de la planta en cantidad del 4%. Es un glucósido que al hidrolizarse proporciona una molécula de glucosa y una genina: 4-hidroxi-b-cicloocitral que tras perder una molécula de agua se convierte fácilmente en el compuesto volátil conocido como safranal.[8]

-Safranal ($C_{10}H_{14}O$) es un aldehído cíclico monoterpénico (2,6,6 - trimetil - 1,3 - ciclohexadien - 1 -carboxaldehído). Supone el 70% de la fracción volátil y, como se ha comentado anteriormente, es el principal responsable del aroma del azafrán. El olor distintivo aparece durante el secado y almacenamiento del azafrán porque la picrocrocina es resistente a la hidrólisis. Su nombre proviene de Kuhn y Winterstein, que fueron los primeros investigadores en obtenerlo.[8]

-Crocina ($C_{20}H_{24}O_4$) es el carotenoide más importante del azafrán y responsable de su color característico. Es un heterósido que posee dos enlaces β-glicosídicos con dos unidades del disacárido gentiobiosa. Además, en el azafrán, se pueden encontrar más tipos de ésteres tales como un éster monogentiobiósido y un éster monoglucósido, y un estereoisómero de crocina, 13 - cis - crocina.[8]

-Crocetina ($C_{20}H_{24}O_4$) pertenece igualmente a la gran familia de colorantes naturales conocidos como carotenoides, pero carece de la función provitamínica. Su especial estructura química (ácido 8,8-diapo-8,8-carotenoico), con siete dobles enlaces, cuatro grupos metilo y dos grupos carboxílicos rematando los extremos de la cadena hidrocarbonada, hace que sea incluido en un pequeño grupo diferenciado dentro de los carotenoides. Es ligeramente soluble en solución acuosa (20 μm a pH 8), pero es muy soluble en bases orgánicas, tales como piridina.[8]

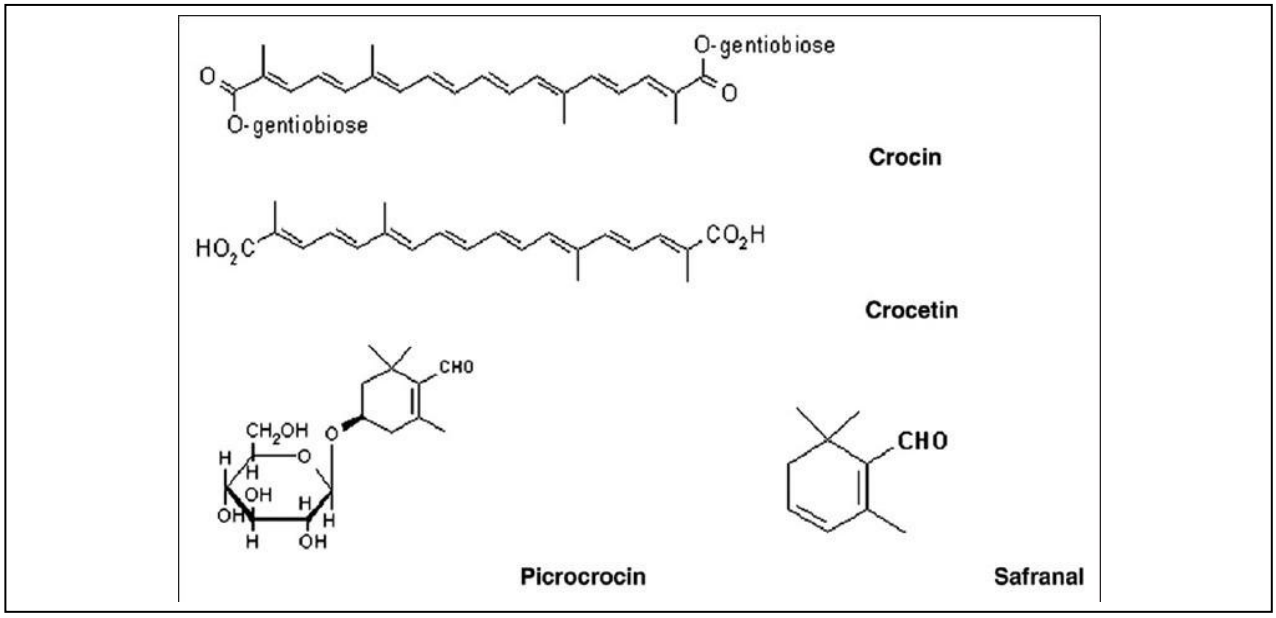

Figura 2: **Estructura química de los principales metabolitos del azafrán.** Samarghandian S, Borji A. 2014.[9]

Actividad farmacólogica

Tras los estudios iniciales basados en experimentos *in vitro,* referenciados en el *Chemical Abstracts* entre 1925 y 1999, se han demostrado un gran número de acciones farmacológicas y posibles usos del azafrán y sus componentes activos. Sin embargo, estos hallazgos han estado basados principalmente en estudios experimentales por lo que clínicamente, su relevancia sigue siendo cuestionable.[7]

El azafrán ha mostrado propiedades antioxidantes y antiinflamatorias en algunas patologías y se ha comprobado que disminuye la apoptosis celular y los daños en el ADN. [8]

Respecto a sus principales componentes:

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

- El safranal puede ser útil en el tratamiento de enfermedades respiratorias, como el asma, ya que inhibe la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), reduce los niveles de peroxinitrito, restaura la función mitocondrial y, por lo tanto, previene el daño de las células epiteliales.[10] Suaviza la tos, actuando como un anestésico en los nervios vagales de los alveolos debido a su fácil distribución en el tejido pulmonar.[8]
- La crocina ha demostrado que ayuda a disminuir los niveles de glucosa en sangre. Parece que la crocina, mediante su acción antioxidante, puede ayudar a las células β-pancreáticas a aumentar la secreción de insulina y reducir los niveles de glucosa elevados, por lo que podría resultar útil para el tratamiento de la diabetes. Además, alivia el dolor de la dismenorrea al disminuir las contracciones uterinas.[8]
- La crocetina aumenta la velocidad del transporte de oxígeno, lo cual hace que sea útil terapéuticamente en diversas situaciones, como la aterosclerosis, hipoxia alveolar, hemorragias, fermentación y reproducción celular, la artritis, los tumores, etc.[8]
- La picrocrocina parece tener un efecto sedante sobre espasmos y dolores lumbares.[8]

4. Resultados y discusión

En el siguiente cuadro se recogen la mayoría de las investigaciones *in vivo* y estudios clínicos realizados hasta ahora en las que se han empleado distintos extractos y principios activos obtenidos a partir del azafrán para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la funcionalidad del SNC.

Enfermedad	Tipo de estudio	Procedimiento	Resultados	Refer.B.
Ansiedad	Ensayo *in vivo*: ratones macho Razi.	13 grupos:(1) solución salina, (2) parafina, (3) diazepam (3mg/kg), (4-7) extracto acuoso de azafrán a diferentes dosis (56, 80, 320 y 560 mg/kg, respectivamente), (8-10) crocina a diferentes dosis (50, 200 y 600 mg/kg), (11-13) safranal a diferentes dosis (0.05, 0.15, 0.35 mg/kg, respectivamente).	-El extracto acuoso de azafrán y el safranal demostraron efectos ansiolíticos e hipnóticos. El efecto ansiolítico del safranal fue dosis dependiente. -La crocina no demostró ningún efecto.	11

Depresión	Ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo**,** aleatorizado, 6 semanas.	40 pacientes con depresión mayor (puntuación en la Escala de Hamilton ≥18) de 18-55 años recibieron cápsulas de azafrán pulverizado (30 mg) o placebo una vez al día.	-El azafrán obtuvo mejores resultados que el placebo. -No hubo diferencias significativas en efectos adversos.	12
	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, 6 semanas.	30 pacientes adultos con depresión leve a moderada (puntuación en la Escala de Hamilton ≥18), fueron asignados aleatoriamente para recibir cápsulas de azafrán (30 mg) o cápsulas de imipramina (100 mg) una vez al día.	-Eficacia equivalente. -No hubo diferencias significativas en efectos adversos.	13
	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, 8 semanas.	40 pacientes adultos con depresión leve a moderada (puntuación en la Escala de Hamilton: 18-25) fueron asignados aleatoriamente para recibir cápsulas de pétalos de azafrán (15 mg) o fluoxetina (10 mg) dos veces al día.	-Eficacia equivalente. -No hubo diferencias significativas en efectos adversos.	14
Depresión con ansiedad concominante	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, grupos paralelos, 6 semanas.	60 pacientes con depresión leve a moderada (puntuación en la Escala de Hamilton<19) y ansiedad (puntuación en la Escala de Ansiedad<24) de 18-65 años fueron asignados aleatoriamente para recibir una cápsula de azafrán (15 mg) o citalopram (20 mg) al día durante la primera semana, y dos cápsulas al día las semanas restantes.	- Eficacia y seguridad equivalentes. -Vértigos y rabia/ira fueron los efectos adversos más comunes observados con la toma de citalopram. -Dolor de cabeza y náuseas/vómitos en las pacientes que recibieron azafrán, afectando cada uno, a dos de los pacientes.	15
Síndrome premenstrual	Ensayo clínico: doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, 20 minutos.	74 mujeres con síndrome premenstrual fueron asignadas aleatoriamente para oler azafrán diluido en etanol o placebo (etanol) durante 20 minutos.	-Se demostró el aumento de los niveles de cortisol, la disminución de los niveles 17-b-estradiol, y la reducción de la puntuación de STAI (Estado- Rasgo Inventario de Ansiedad) en las fases folicular y lútea.	16
	Ensayo clínico: doble ciego, aleatorizado, 6 meses.	50 mujeres con síndrome premenstrual de 20-45 años fueron asignadas para recibir cápsulas de azafrán (15mg) o placebo dos veces al día durante dos ciclos.	- Reducción del 50% de la gravedad de los síntomas del síndrome premenstrual en el 75% de las mujeres - Reducción del 50% de los síntomas de depresión en el 60%.	17

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

	Ensayo clínico controlado con placebo, triple ciego, aleatorizado, 9 meses.	78 mujeres con síndrome premenstrual fueron aleatoriamente asignadas para recibir cápsulas de extracto de azafrán (30 mg) o placebo (30 mg).	- Reducción del 50% de la gravedad de los síntomas en el 76% de las mujeres que recibió azafrán mientras que dicho efecto se observó solo en el 8% de las mujeres que recibieron placebo. - Alivio del 50% de los síntomas de depresión en el 60% de las mujeres que consumió azafrán, en comparación con el 4% de las mujeres del grupo control.	4
Depresión postparto	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, grupos paralelos, 6 semanas.	64 mujeres con depresión postparto (puntuación en la escala de Hamilton: 10-18) de edad 18-45 años, fueron aleatoriamente asignadas para tomar azafrán (15 mg) o fluoxetina (20 mg) dos veces al día.	-Eficacia y seguridad equivalente. -Las pacientes que recibieron fluoxetina experimentaron mayor dolor de cabeza, boca seca, somnolencia diurna, estreñimiento y sudoración. -La frecuencia de los efectos adversos fue similar.	5
Enfermedad de Alzheimer	Ensayo clínico controlado con placebo doble ciego, aleatorizado, 16 semanas.	40 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron asignados aleatoriamente para recibir cápsulas de azafrán (15 mg) o cápsulas de placebo dos veces al día.	-El azafrán obtuvo mejores resultados en la función cognitiva que el placebo. -Los efectos adversos fueron similares.	18
	Ensayo clínico prospectivo, doble ciego, aleatorizado, 22 semanas.	44 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron asignados aleatoriamente para recibir cápsulas de azafrán de (15 mg) o donepecilo (5 mg) dos veces al día.	-El azafrán demostró ser comparable al donepecilo -Fue bien tolerado.	19
	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, grupos paralelos, 12 meses.	60 pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa fueron aleatoriamente asignados para recibir cápsulas de azafrán (15 mg) o cápsulas de memantina (10 mg). Los pacientes recibieron una cápsula al día durante el primer mes seguido de dos cápsulas al día los meses restantes.	-El azafrán demostró ser comparable a la memantina. -Fue bien tolerado.	20
Enfermedad	Ensayo *in vivo*:	Evaluación del pretratamiento	-La crocetina ofrece	21

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

de Parkinson	ratas macho Wistar.	con crocetina a diferentes dosis en tres grupos: (1) enzimas antioxidantes frente a 6-hidroxidopamina (6-OHDA), una toxina inductora de neurotoxicidad (2) dopamina y sus metabolitos frente a 6-OHDA (3) cambios histopatológicos en la sustancia negra.	neuroprotección inhibiendo la neurodegeneración. -Se demostró el papel neuroprotector de la crocetina al proteger de la degeneración a las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales frente a la 6-OHDA inductora de Parkinson y mantener los niveles de dopamina próximos a los niveles basales.	
Esquizofrenia	Ensayo *in vivo*: ratas	Se les administró ketamina, un agonista del receptor de NMDA, a diferentes dosis (3, 8 y 25 mg/kg) y crocinas a diferentes dosis (15, 30 y 50 mg/kg).	-La administración aguda de crocinas (15-30 mg/kg) revirtió el déficit de memoria producido por la ketamina. La crocina a dosis de 50 mg/kg atenuó los efectos psicomiméticos inducidos por la ketamina (25 mg/kg) (hipermotilidad, estereotipias y ataxia). Además, utilizando una prueba de interacción social, las crocinas a 50 mg/kg atenuaron el aislamiento social inducido por el tratamiento subcrónico con ketamina (8 mg/kg)	22
	Ensayo clínico: doble ciego, controlado con placebo, 12 semanas.	61 pacientes con esquizofrenia fueron aleatoriamente asignados para recibir extracto de azafrán y crocina **(**15mg) o placebo dos veces al día.	-El azafrán mostró ser seguro. -Fue bien tolerado.	23
Degeneración Macular Asociada a la Edad	Ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, 6 meses.	Los pacientes fueron asignados aleatoriamente con azafrán (20 mg) o placebo una vez al día durante 3 meses, y luego revertidos a placebo o azafrán por otros tres meses.	-Se utilizaron electrorretinogramas focales (fERGs). -El azafrán demostró una mejora en la sensibilidad de parpadeo de la retina en la DMAE temprana.	6
	Ensayo clínico longitudinal, de intervención abierta, 14 meses.	29 pacientes con DMAE temprana de edad 55-85 años recibieron azafrán (20 mg) una vez al día.	-El azafrán demostró mejorar la función macular. -Mejoró la sensibilidad de parpadeo y la agudeza visual.	6

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Efecto del azafrán en la depresión y ansiedad

El mecanismo de acción por el cual el azafrán y sus componentes, especialmente el safranal y la crocina, ejerce sus efectos antidepresivos parece ser el aumento de la concentración de dopamina, norepinefrina y serotonina, lo que lo hace comparable con moléculas sintetizadas químicamente.[8]

Con respecto al mecanismo mediante el cual el azafrán ejerce sus efectos ansiolíticos, se plantea la hipótesis de que el azafrán y sus componentes ejercen su acción ansiolítica al interactuar con el sitio de unión de la benzodiazepina en el receptor $GABA_A$.[3]

Efecto del azafrán en el síndrome premenstrual

Es evidente el importante papel del sistema serotoninérgico durante la fase lútea. Además, se ha demostrado el impacto de las hormonas sexuales en la captación, la unión, la regeneración y el transporte de serotonina.

Por ello, se ha sugerido que la desregulación del sistema serotoninérgico es responsable de la mayoría de los síntomas del síndrome premenstrual. El safranal y la crocina ejercen sus efectos antidepresivos al influir en el sistema serotoninérgico, así, en varios estudios se ha confirmado la efectividad del azafrán en el tratamiento de las depresiones de leve a moderada de las mujeres.

Además, algunos compuestos del azafrán tienen efectos antioxidantes y captador de radicales libres y además, previenen la producción de prostaglandinas. Por lo tanto, uno de los mecanismos de reducción del dolor por el azafrán está relacionado con sus propiedades antioxidantes. [4]

Efecto del azafrán en la enfermedad de Alzheimer y en la enfermedad de Parkinson

La agregación y la deposición de β-péptido amiloide (Aβ) es el principal proceso molecular subyacente a la enfermedad de Alzheimer (EA), y los constituyentes de azafrán pueden interactuar con estos péptidos, inhibiendo la formación de ovillos neurofibrilares y péptido amieloide. Hay que señalar que el estrés oxidativo y su posterior daño neuronal juegan un papel clave en la patogenia. La capacidad antioxidante del azafrán y su relación particular con los efectos de mejora de la memoria de este compuesto han sido bien estudiados y reconocidos.[20]

Además, la disfunción del sistema glutamatérgico se ha sugerido recientemente como otro proceso fisiopatológico en el desarrollo de la EA. El glutamato es un componente central en el desarrollo y la realización de funciones corticales superiores. La sobreexcitación de los receptores NMDA conduce, en última instancia, a lesiones neuronales y la muerte, un proceso conocido en el desarrollo y progreso de la EA. Curiosamente, se ha demostrado que los constituyentes de azafrán disminuyen los niveles de glutamato extracelular y ejercen efectos antagonistas sobre los receptores de NMDA. Por último, se ha demostrado que los constituyentes del azafrán pueden inhibir moderadamente la actividad de la acetilcolinesterasa y, por lo tanto, aumentar los niveles de acetilcolina.[20]

En cuanto a la enfermedad de Parkinson, se ha confirmado el efecto neuromodulador de la crocetina en un modelo de rata de Parkinson inducida por la 6-hidroxidopamina. Los análisis histopatológicos demostraron la mejora significativa de la degeneración de las neuronas en los grupos tratados en comparación a los no tratados. Además, también se demostró su potencial acción preventiva frente a la enfermedad.[21]

Efecto del azafrán en la esquizofrenia

Aunque se desconoce la patogénesis de la esquizofrenia, se ha propuesto una posible relación entre el estrés oxidativo y la enfermedad, y se ha observado que determinadas dosis de ketamina aumentan el estrés oxidativo en el cerebro de las ratas marcado por un aumento de la peroxidación lipídica, un daño oxidativo de proteínas y una disminución en la defensas enzimáticas antioxidantes. Estos datos indican que los efectos beneficiosos de las crocinas podrían estar asociados igualmente con sus propiedades antioxidantes.[3]

Seguridad y toxicidad

Generalmente, dosis de hasta 1,5 g de azafrán al día se consideran seguras. En estudios clínicos realizados en voluntarios sanos, la administración de 200 y 400 mg de azafrán durante 1 semana no reveló cambios en el estado de salud general de los voluntarios. Asimismo, después de 1 mes de tratamiento de 20 mg de crocina, sólo se observaron cambios mínimos en parámetros hematológicos y no se detectaron efectos adversos mayores. Dado que la dosis de 30 mg / día parece ser eficaz en un buen número de estudios (por ejemplo, estudios relacionados con la depresión) y los efectos tóxicos se

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

notifican con dosis superiores a los 5 g, con un efecto letal a una dosis de aproximadamente 20 g, el azafrán podría considerarse no tóxico y seguro para su empleo en terapéutica. Sin embargo, se necesitan más investigaciones a largo plazo y a gran escala para confirmar definitivamente el efecto del azafrán y sus componentes sobre la salud humana.[8]

5. Conclusión

- Un creciente número de estudios evidencian alentadores efectos beneficiosos del azafrán en el tratamiento de diferentes trastornos neurológicos como depresión, ansiedad y trastornos de la memoria, además también se han demostrado sus beneficios en el dolor neuropático, alodinia e hiperalgesia.
- Se produce en muchas zonas del mundo, por lo que los bulbos pueden presentar diferentes características genéticas y las estrategias de cultivo y secado pueden ser muy diferentes, lo que hace que cada producción sea única, y podría explicar la variedad de efectos y discrepancias encontradas, como son sus propiedades cardioprotectoras tales como mejorar el perfil lipídico, disminuir la presión sanguínea e inhibir la formación de placas ateroscleróticas.
- En la actualidad se puede encontrar en las farmacias comunitarias como complemento alimenticio asociado a otros elementos como vitamina B6 y magnesio o combinado con algarrobo en preparados destinados al control del apetito.
- Aunque ha presentado un buen perfil de seguridad en ensayos preclínicos y clínicos, en sobredosis el azafrán puede resultar perjudicial, pudiendo producir un efecto embriagador y hasta alucinógeno. A dosis muy elevadas puede provocar la muerte por hemorragia interna**.** Además, está contraindicado en mujeres embarazadas, ya que puede estimular las contracciones uterinas.
- A pesar de todo, hay escasa evidencia experimental, ya sea preclínica o clínica, aunque los pocos resultados preclínicos son de cierta consistencia y algunas cuestiones, sin embargo, no se han abordado, por ejemplo, no hay información sobre la eficacia potencial del azafrán en otros trastornos de ansiedad tales como trastorno de ansiedad generalizada, fobia social, pánico y trastorno de estrés postraumático, ni hay evidencia experimental de si estos compuestos pueden

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

contrarrestar déficits de atención que se consideran como un aspecto prominente de la disfunción cognitiva en la esquizofrenia.

- Sin embargo, existen limitaciones, como el bajo número de participantes, el solo uso de una dosis fija y el corto periodo de seguimiento impiden demostrar la eficacia a largo plazo y la seguridad del azafrán, así como su estrategia óptima de dosificación y administración que requieren una investigación más profunda.

Bibliografía

Tratados consultados:

- Guía completa de consulta farmacoterapéutica. *Martindale* 2003.
- Castillo-García E, Martínez-Solís I: Manual de fitoterapia. *Elsevier Masson* 2007.
- Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Farmacología básica y clínica. Velázquez. *Editorial médica panamericana* 2008.
- Gran enciclopedia médica. *S. A. de revistas, periódicos y ediciones* (SARPE).
- Manual Merck de información médica. Merck Sharp&Dohme. *Océano* 2004.
- Muñoz-López de Bustamante F: Plantas medicinales y aromáticas. Estudio, cultivo y procesado. *Ediciones Mundi-Prensa* 1996.

1. Neurofisiología. Importancia del sistema nervioso. Disponible en: https://neurofisiologia11.jimdo.com/importancia-del-sistema-nervioso/
2. Organización Mundial de la Salud. Artículo 2007. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr04/es/
3. Pitsikas N. Constituents of saffron (*Crocus sativus* L.) as potential candidates for the treatment of anxiety disorders and schizophrenia. *Molecules* 2016; 21(3):303.
4. Agha-Hosseini, Kashami L, Aleyaseen A, Ghoreoshi A, Rahmanpour H, Zarrinara AR, Akhondzadeh S. *Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine* 2008; 115(4):515-9.
5. Kashami L, Eslatmanesh S, Saedi N, Niroomand N, Ebrahimi M, Hosseinian M, Foroughifar T, Salimi S, Akhondzadeh S. Comparison of saffron versus fluoxetine in treatment of mild to moderate postpartum depression: a double-blind, randomized clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 2016.
6. Bisti S, Maccarone R, Falsini B. Saffron and retina: neuroprotection and pharmacokinetics. *Visual Neuroscience* 2014; 31(4):355-61.
7. Figura 1. Disponible en: http://www.blogjardineria.com/la-planta-de-azafran/
8. Christodoulou E, Kadoglou NP, Kostomitsopoulos N, Valsami G. Saffron: a natural product with potential pharmaceutical applications. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2015; 67(12):1634-1649.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

9. Samarghandian S, Borji A. Anticarcinogenic effect of saffron (*Crocus sativus*) and its ingredients. *Pharmacognosy Res* 2014; 6(2):99-107.

10. Bukhari SI, Pattnaki B, Rayees S, Kaul S, Dhar MK. Safranal of *Crocus sativus* L. inhibits inducible nitric oxide synthase and attenuates asthma in a mouse model of asthmas. *Phytotheraphy Research* 2015; 29(4):617-27.

11. Hosseinzadeh H, Noraei NB. Anxiolytic and hypnotic effect of *Crocus sativus* aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice. *Phytotherapy Resarch* 2009; 23(6):768-74.

12. Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi AH, Khani M. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytotherapy Resarch* 2005; 19(6):148-51.

13. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi AH, Khaligi-Cigaroudi F. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2004; 4:12.

14. Akhondzadeh Basti A, Moshiri E, Noorbala AA, Jamshidi AH, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: a pilot double-blind randomized trial. *Progress in Neuro-psycopharmacology & Biological Psychiatry* 2007; 30; 31(2):439-42.

15. Ghajar A, Neishabouri SM, Velayati N, Jahangard L, Matinnia N, Haghighi M, Ghaleiha A, Afarideh M, Salimi S, Meysamie A, Akhondzadeh S. *Crocus sativus* L. versus citalopram in the treatment of major depressive disorder with anxious distress: a double-blind, controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 2016.

16. Fukui H, Toyoshima H, komaki R. Psychological and neuroendocrinological effects of odor of saffron (*Crocus sativus*). *Phytomedicine* 2011; 18(8-9):726-30.

17. Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, Ghoreishi A, Rahmanpour H, Zarrinara AR, Akhondzadeh. *Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *BJOG* 2008; 115(4):515-9

18. Akhondzadeh S, Sabet MS, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, Hejazi SS, Yousefi MH, Alimardani R, Jamshidi A, Zare F, Moradi A. Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer´s disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2010; 35(5):581-8.

19. Akhondzadeh S, Shafiee MS, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, Hejazi SS, Yousefi MH, Alimardani R, Jamshidi A, Zare F, Moradi A, Vossoughi A. A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in treatment of mild-to-moderate Alzheimer´s disease. *Psychopharmacology* 2010; 207(4):637-43.

20. Farokhnia M, Shafiee MS, Iranpour N, Gougol A, Yekehtaz H, Alimardani R, Farsad F, Kamalipour M, Akhondzadeh S. Comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with memantine in patients with moderate to severe Alzheimer´s disease: a double-blind randomized clinical trial. *Human Psychopharmacology* 2014; 29(4):351-9.

21. Ahmad AS, Ansari MA, Ahmad M, Saleem S, Yousuf S, Hoda MN, Islam F. Neuroprotection by crocetin in a hemi-parkinsonian rat model. *Pharmacology, biochemistry and behavior* 2005;81(4):805-13.

22. Georgiadou G, Grivas V, Tarantilis PA, Pitsikas N. Crocins, the active constituents of *Crocus sativus* L., counteracted ketamine-inducted behavioural deficits in rats. *Psycopharmacology* 2014; 231(4):717-26.

23. Mousavi B, Bathaie SZ, Fadai F, Ashtari Z, Ali Beigi N, Farhang S, Hashempour S, Shahhamzei N, Heidarzadeh H. Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus* L.) aqueous extract and crocin in patients with schizophrenia. *Avicenna journal of phitomedicine* 2015; 5(5):413-9.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.