

ADICCIÓN A LAS BENZODIAZEPINAS. MECANISMO CELULAR Y MOLECULAR

Autor: Yanet Guerrero Ballester¹

1. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas. Bayamo, Granma. Especialista de Primer Grado de Farmacología y MGI. e-mail: gballester@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las benzodiazepinas conforman uno de los fármacos más prescritos para aliviar la sintomatología que acompaña a los trastornos de ansiedad. Sin embargo, a pesar de las recomendaciones sobre su administración a corto plazo, cada vez hay un mayor número de personas que siguen un tratamiento de larga duración que puede desencadenar problemas de dependencia.

Objetivo: Describir los mecanismos celulares y moleculares que intervienen en la adicción a las benzodiazepinas.

Método: Se realiza una revisión de la literatura científica que aborda los principales mecanismos celulares y moleculares que se han informado recientemente y que intervienen en la adicción a las benzodiazepinas, a partir de los resultados de una búsqueda bibliográfica realizada en Medline-PubMed, LILACS y Google Académico.

Resultados: La dependencia a ciertas sustancias y fármacos se debe a una disfunción neurobiológica de estructuras cerebrales mesencefálicas, límbicas y corticales y de circuitos cerebrales que están implicados en la motivación y los procesos de reforzamiento de la conducta.

Conclusiones: El consumo prolongado de benzodiazepinas, aun en dosis adecuadas, puede causar dependencia psíquica, física, tolerancia y síndrome de abstinencia, por lo cual se recomienda crear en los médicos buenos hábitos de prescripción.

Palabras clave: adicción; dependencia; benzodiazepinas; mecanismo de acción

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de ansiedad constituyen uno de los problemas más comunes entre la población a nivel mundial. Las benzodiazepinas (BZD) conforman uno de los fármacos más prescritos para aliviar la sintomatología que acompaña a estos trastornos. Sin embargo, a pesar de las recomendaciones sobre su administración a corto plazo, cada vez hay un mayor número de personas que siguen un tratamiento de larga duración que puede desencadenar problemas de dependencia.¹

La primera benzodiazepina sintetizada fue el clordiazepóxido, descubierta por el científico Leo Sternbach en 1949. En 1955 sería sintetizado para ser comercializado dos años más tarde por los laboratorios Roche con el nombre de Librium. Durante la década de 1960, las benzodiazepinas se utilizaron ampliamente tanto en los Estados Unidos como en Europa.¹

A pesar de su popularidad, muy pronto comenzaron a suscitar preocupación entre algunos miembros de la clase médica por su capacidad de provocar síndromes de dependencia o abuso. Al final de la década de 1980, comenzaron a salir al mercado los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (SSRI), que aún se consideran más seguros y no adictivos.²

No obstante, las benzodiazepinas siguen recetándose ampliamente para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. Todavía existe la percepción de que son seguras, que actúan rápidamente, que sus usuarios no desarrollan tolerancia a sus efectos antipánico u otros efectos terapéuticos, que están disponibles en forma genérica y, por lo tanto, son más económicas y que no presentan peligro de sobredosis.²

Hace apenas un par de años salió a relucir el escándalo de las benzodiazepinas, a las que se asocia con las muertes de grandes figuras como Elvis Presley, Michael Jackson y Whitney Houston, entre otros. Los hallazgos demuestran que ya desde la década de los 1960 dos doctores de Glasgow advirtieron sobre los peligros del Librium, que incluían sedación excesiva, cansancio, apatía, irritabilidad y conducta agresiva.²

Desde hace algunos años determinadas asociaciones públicas han expresado su preocupación sobre la posible prescripción excesiva de este grupo de fármacos y los psiquiatras, a su vez, han advertido sobre el riesgo que tienen para producir efectos secundarios graves, así como producir dependencia farmacológica (sobre todo las BZD con una potencia alta y vida media corta). Después de esto, si bien ha disminuido el número de prescripciones para el uso a corto plazo de la ansiedad, su amplio uso en el tratamiento a largo plazo del insomnio continúa, y sigue siendo uno de los grupos farmacológicos más prescritos.³

El uso y prescripción de las BZD se ha relacionado con un alto riesgo de abuso y dependencia debido a su manejo inadecuado ya que, aun administradas regularmente a niveles terapéuticos, poseen un potencial de dependencia mayor que otros fármacos de acción ansiolítica. Asimismo, se ha reportado tolerancia farmacológica cuando la prescripción es por un tiempo mayor a las cuatro semanas, así como la aparición del síndrome de abstinencia en el 30% de los pacientes después de un tratamiento de ocho semanas de duración.³

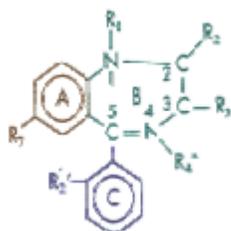
Aunque los datos sobre la prevalencia de su consumo muestran variabilidad entre los países, en general reflejan una tasa elevada de consumo. Por ejemplo, en el último año, en los países occidentales, entre 10 y 20% de la población reconoce el consumo de BZD y entre 1 y 3% las ha consumido diariamente por más de un año.⁸ En España, durante el 2006, se reportaron datos del Sistema Nacional de Salud que reflejan prescripciones por un total de 69.9 DHD (dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes-día), el doble que en el año 1993. En el 2020 significó que aproximadamente entre 6 y 7% de su población estaba en tratamiento con BZD. En México, los datos reportados en la última Encuesta Nacional de Adicciones señalan a las BZD como los fármacos de prescripción más usados en hombres y mujeres de 12 a 65 años de edad. A pesar de los reportes en distintos países en cuanto a la prevalencia de su uso, los números van en aumento y se observa dificultad para disminuirlos.³

El objetivo de este trabajo es describir los mecanismos celulares y moleculares que intervienen en la adicción a las benzodiazepinas, teniendo en cuenta que son fármacos ampliamente utilizados por la población por sus múltiples efectos terapéuticos.

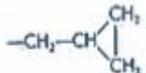
RESULTADOS

Estructura

Las benzodiazepinas están compuestas por un anillo bencénico (A) unido a un anillo diazepínico (B).



La mayoría son 1,4 benzodiazepinas, aunque algunas tienen los N en 1,5 (Clobazam). Todas tienen sustituida la posición 7, además pueden tener sustituyentes en 1 y 3. La introducción de anillos adicionales ha dado lugar a series derivadas. No se ha establecido una correlación definitiva entre la estructura química y la acción farmacológica de estos derivados. Se sabe que los diversos sustituyentes inducen cambios relativos en el espectro y potencia farmacológica y en las propiedades farmacocinéticas que condicionan la distribución del fármaco y la duración de su efecto.⁴

Benzodiazepina	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	R _{7'}
Alprazolam	[Anillo triazol fusionado] ^b		-H	-Cl	-H
Brotizolam [†]	[Anillo triazol fusionado] ^b		-H	[Anillo tieno A] ^c	-Cl
Clordiazepóxido ^a	(-)	-NHCH ₃	-H	-Cl	-H
Clobazam [†]	-CH ₃	=O	-H	-Cl	-H
Clonazepam	-H	=O	-H	-NO ₂	-Cl
Clorazepato	-H	=O	-COO ⁻	-Cl	-H
Demoxepam [†] ‡	-H	=O	-H	-Cl	-H
Diazepam	-CH ₃	=O	-H	-Cl	-H
Flumazenil [†]	[Anillo imidazol fusionado] ^d		-H	-F	[=O or C ₃] ^e
Flurazepam	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	=O	-H	-Cl	-F
Halazepam	-CH ₂ CF ₃	=O	-H	-Cl	-H
Lorazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-Cl
Midazolam	[Anillo imidazol fusionado] ^f		-H	-Cl	-H
Nitrazepam [†]	-H	=O	-H	-NO ₂	-H
Nordazepam [†] ,§	-H	=O	-H	-Cl	-H
Oxazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-H
Prazepam		=O	-H	-Cl	-H
Quazepam [†]	-CH ₂ CF ₃	=S	-H	-Cl	-F
Temazepam	-CH ₃	=O	-OH	-Cl	-H
Triazolam	[Anillo triazol fusionado] ^b		-H	-Cl	-Cl

* Las notas alfabéticas al pie se refieren a alteraciones de la fórmula general; las notas simbólicas al pie se utilizan para otros comentarios.
[†] No se encuentra disponible para uso clínico en los Estados Unidos.
[‡] Principal metabolito del clordiazepóxido.
[§] Principal metabolito del diazepam y otros; también llamado nordiazepam y desmetildiazepam.
^e Ningún sustituyente en la posición 4, excepto para clordiazepóxido y demoxepam, que son N-óxidos; R₄ es -CH₃ en flumazenil en el que no existe ninguna unión doble entre las posiciones 4 y 5; R₄ es = O en clobazam, en el cual la posición 4 es C y la posición 5 es N.

Mecanismo de acción de las bzd

El ácido gamma-amino butírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del Sistema Nervioso Central de los mamíferos. El GABA puede activar dos tipos de receptores, uno metabotrópico (GABA_B), acoplado a una proteína G con función presináptica y postsináptica, y uno ionotrópico (GABA_A) con función sináptica localizado en la membrana postsináptica.⁵

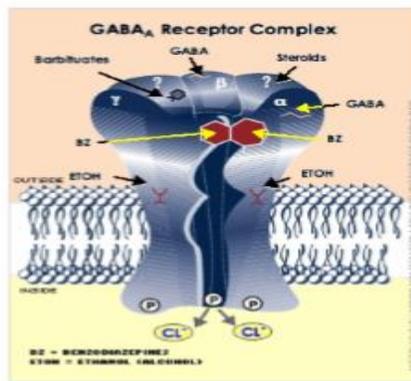
El receptor GABA_A es el receptor inhibitorio acoplado a un canal iónico más abundante en el Sistema Nervioso Central, su poro conductor es selectivo para iones Cl⁻ y es modulado alostéricamente por diferentes fármacos como las BZD, los barbitúricos y también por el etanol. Este receptor es una glicoproteína heteropentamérica formada por la combinación de múltiples subunidades polipeptídicas.⁵

Se conocen siete clases de subunidades formadoras de poro (α, β, γ, δ, ε, θ y ρ) y diversas isoformas para cada clase. A la fecha se han identificado 18 subunidades. Sin embargo, la estequiometría más frecuente de los receptores es cuando se encuentran formados por dos subunidades α, dos β y una γ.⁵

El sitio de unión específico a las BZD en el receptor GABA_A es llamado *sitio de unión benzodiazepínico*, y está constituido de manera principal por el aminoácido histidina en la posición 101 de la subunidad α1 y en sitios homólogos de las demás subunidades α1. La sustitución de este aminoácido por algún otro en esta posición evita el efecto farmacológico de las BZD. Los ligandos de estos sitios no están limitados a los fármacos de estructuras

benzodiazepínicas. Otros fármacos como el zolpidem y la zopiclona se unen también a este sitio benzodiazepínico. El mecanismo de activación del receptor $GABA_A$, tanto por benzodiazepinas como por no benzodiazepinas, aparentemente es el mismo.⁶

El acoplamiento de las BZD a su sitio de unión en el receptor $GABA_A$ genera un incremento en la frecuencia de apertura del canal iónico con respecto a cuando el receptor $GABA_A$ se encuentra sólo en presencia del neurotransmisor GABA. En otras palabras, las BZD potencian el efecto del neurotransmisor GABA sobre sus receptores ionotrópicos, lo que permite una mayor entrada del ion cloro a las neuronas favoreciendo la hiperpolarización de su potencial de membrana; la neurona se vuelve menos susceptible a los estímulos activadores (menos excitable) y se produce un estado de inhibición neuronal.⁶



El efecto de las BZD sobre el receptor $GABA_A$ se conoce como modulación alostérica ya que modifica la disposición tridimensional del receptor, potenciando así el efecto de apertura del canal de Cl^- por la acción del GABA.⁶

La acción farmacológica que llevan a cabo las BZD depende del tipo de subunidad α que contenga el receptor $GABA_A$. El sitio receptor a benzodiazepinas de la subunidad $\alpha 1$ es el más abundante en el Sistema Nervioso Central, y regula las acciones anticonvulsivas, hipnóticas y sedantes de las BZD; esta subunidad se expresa principalmente en las cortezas del cerebro y del cerebelo. El sitio receptor a BZD de la subunidad $\alpha 2$ regula las acciones ansiolíticas y su expresión predomina en la amígdala del lóbulo temporal (particularmente en el núcleo central), el hipocampo y el cuerpo estriado. El sitio benzodiazepínico de la subunidad $\alpha 3$ se conoce también como receptor periférico, la acción farmacológica de las BZD sobre esta subunidad está relacionada con el efecto relajante muscular. La localización de las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ son principalmente sinápticas, mientras que la subunidad $\alpha 5$ (relacionada también con el efecto relajante muscular) tiene una localización predominantemente extrasináptica.⁷

Los receptores $GABA_A$ que contienen subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$, en combinación con las subunidades β y γ , se unen a las BZD clásicas, como por ejemplo el diazepam, mientras que los receptores $GABA_A$ que contienen subunidades $\alpha 4$ y $\alpha 6$ no se unen a las BZD clásicas. Esencialmente todas las BZD que están indicadas para uso clínico se unen al receptor $GABA_A$ que contiene subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$. El zolpidem, mencionado anteriormente,

es el único fármaco con indicación clínica que tiene selectividad específica: tiene alta afinidad por el receptor GABA_A con subunidad α 1, afinidad media para el receptor GABA_A con subunidades α 2 o α 3 y no tiene afinidad para el receptor GABA_A con subunidad α 5.⁷

Subunidad	Posibles Implicaciones
Alfa 1	Sedación, convulsiones, amnesia anterograda
Alfa 2	Sensibilidad conductual a cocaína, ansiedad
Alfa 4	Convulsiones, terapia electroconvulsiva, síndrome premenstrual, estrés
Alfa 6	Control motor
Beta 3	Temblor, caminar espasmódico, sensibilidad conductual a cocaína
Gamma 2	Convulsiones, ansiedad, caminar anormal

Cuadro: Papel de varias subunidades de los receptores de GABA.

Mecanismo general de adicción a las sustancias de abuso

La dependencia a ciertas sustancias y fármacos se debe a una disfunción neurobiológica de estructuras cerebrales mesencefálicas, límbicas y corticales y de circuitos cerebrales que están implicados en la motivación y los procesos de reforzamiento de la conducta.⁸

Las sustancias que causan adicción (como la cocaína, los opioides o la nicotina), aumentan de forma indirecta la liberación o concentración de dopamina (DA) en el núcleo *accumbens* (NAC). El núcleo que libera DA al NAC es el área ventral tegmental (AVT), que se localiza en el mesencéfalo, y que no sólo inerva al NAC sino también a un gran número de regiones del encéfalo.⁸

Tanto el AVT como el NAC son regiones del cerebro que están relacionadas con las vías de recompensa y aprendizaje. Es decir, estas sustancias adictivas actúan de forma similar a las recompensas naturales que causan normalmente gratificación o placer como las conductas necesarias para la conservación de la especie, por ejemplo el comer, la conducta sexual y las relaciones sociales. El estímulo crea un refuerzo en el consumo de dichas drogas y la exposición repetida de este estímulo se transforma en dependencia física.⁸

A nivel de las redes neuronales, las drogas de abuso incrementan la concentración de DA en el NAC por medio de tres mecanismos diferentes. Uno es el producido por drogas como las anfetaminas y la cocaína, en el cual la DA liberada al NAC se mantiene por más tiempo en el espacio sináptico debido a la inhibición de la recaptura de este neurotransmisor.⁸

Otro, en el cual la droga activa directamente a la neurona dopaminérgica y ésta libera una mayor cantidad de DA al NAC. Es el mecanismo que emplea la nicotina, la cual activa a receptores de acetilcolina expresados en las neuronas dopaminérgicas del AVT.⁹

En un tercer mecanismo, llamado desinhibición, se ve aumentada de forma descontrolada la liberación de DA por parte del AVT hacia el NAC debido a que se pierde el control inhibitorio que tienen las neuronas dopaminérgicas del AVT por parte de interneuronas GABAérgicas del mismo núcleo. Como ejemplo de drogas que producen desinhibición tenemos a los opioides y los cannabinoides cuyos blancos farmacológicos, el receptor μ -opioide y el receptor CB1, son expresados predominantemente por las interneuronas GABAérgicas, los cuales, una vez activados, reprimen la actividad eléctrica de estas últimas, liberándolas del control inhibitorio (desinhibición) que ejercen sobre las neuronas dopaminérgicas, lo que resulta en una mayor liberación de DA en el NAC.⁹

Mecanismo neurobiológico de la adicción a las bzd

Se ha demostrado la similitud del mecanismo de adicción a las BZD con respecto a otras drogas adictivas.¹⁰

Para una mejor comprensión de este mecanismo es necesario entender que el AVT es un núcleo cuya población neuronal está compuesta de la siguiente forma: 70% de neuronas dopaminérgicas, 15% de interneuronas gabaérgicas y 15% de neuronas glutamatérgicas. La función de las interneuronas es reducir la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas, así, la cantidad de DA que se libera al NAC se encuentra bajo el control de la liberación del neurotransmisor GABA por parte de las interneuronas.¹⁰

Un importante hallazgo fue que aunque todas las neuronas del AVT expresan el receptor GABA_A, éste es distinto en su composición molecular entre las neuronas dopaminérgicas y las interneuronas gabaérgicas. La subunidad α del receptor GABA_A de las neuronas dopaminérgicas del AVT es principalmente α 3, mientras que en las interneuronas es α 1.¹⁰

Con base en esto fue posible determinar que el efecto de las BZD sobre el circuito AVT-NAC está determinado principalmente por su efecto sobre la subunidad α 1 de los receptores GABA_A que expresan las interneuronas inhibitorias.¹⁰

Mediante el estudio de la actividad sináptica de ambos tipos neuronales (interneuronas y neuronas dopaminérgicas) se observó que la activación del receptor α 1 de las interneuronas produce potenciales postsinápticos inhibitorios miniatura (mIPSP) de mayor amplitud que los generados por la activación de los receptores α 3 de las neuronas dopaminérgicas en presencia de BZD. De estos resultados se concluye que, aunque ambos tipos neuronales son susceptibles al efecto de las BZD, las interneuronas lo son más, dejando de liberar GABA a las neuronas dopaminérgicas. Esto da como resultado una pérdida de la inhibición de estas últimas neuronas lo que promueve que la entrada excitatoria de las neuronas dopaminérgicas del AVT no tenga ningún contrapeso sináptico, lo que en última instancia termina produciendo la liberación descontrolada de DA en el NAC.¹¹

Para corroborar que estos hallazgos electrofisiológicos tienen un correlato conductual, fue muy importante el uso de ratones transgénicos en los cuales se indujo la expresión de formas mutantes de la subunidad α 1 del canal GABA_A, donde la histidina del sitio de unión a las BZD era substituida por una arginina, lo que deja al receptor insensible a las BZD. En estos experimentos los ratones fueron condicionados a tomar agua adicionada con azúcar, a la que

posteriormente se le agregó midazolam. En estas condiciones, los animales silvestres (que no eran mutantes de la subunidad $\alpha 1$) incrementaron de manera significativa el consumo del agua adicionada con la BZD con respecto al promedio basal (previo al fármaco), mientras que los animales mutantes de la subunidad $\alpha 1$ (H101R) mantuvieron un consumo promedio con la BZD, de manera similar a cuando el agua no contenía el fármaco. De estos resultados se concluye que efectivamente la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABA_A media el efecto adverso de la dependencia física a las BZD, y que hay un correlato funcional-conductual entre la desinhibición del circuito AVT-NAC y la conducta de consumo compulsivo de la droga.¹¹

Sin duda estos descubrimientos permitirán diseñar nuevas BZD que posean un menor riesgo de provocar dependencia en los pacientes, proporcionando así tratamientos más seguros y que mejoren su calidad de vida. Por ejemplo, del conocimiento obtenido por medio del estudio de modelos animales se deduce que un ansiolítico casi ideal sería una BZD agonista específico de la subunidad $\alpha 2$, que sin dejar de producir el efecto ansiolítico careciera del efecto secundario de la sedación y la amnesia. Sería por ello, sin duda, menos adictivo. La búsqueda de medicamentos con la posibilidad de producir en las personas los menores efectos secundarios graves, es uno de los retos más ambiciosos de la medicina contemporánea.¹¹

CONCLUSIÓN

El consumo prolongado de benzodiazepinas, aun en dosis adecuadas, puede causar dependencia psíquica, física, tolerancia y síndrome de abstinencia, por lo cual se recomienda crear en los médicos buenos hábitos de prescripción, lo cual evitaría el uso irracional de estos fármacos, así como una mayor divulgación sobre sus efectos, con vistas a mejorar la calidad de vida de quienes ingieren el citado fármaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parrado-González, A., & León-Jariego, J. (2020). COVID-19: Factores asociados al malestar emocional y morbilidad psíquica en población española. *Rev Esp Salud Pública*, 94(1), 1-16
2. Farinha MG, Braga TBM. Sistema único de saúde e a reforma psiquiátrica: desafios e perspectivas. *Phenomenological Studies-Revista da Abordagem Gestáltica*. 2018;24(3):366-378.
3. Machado Alba JE, Alzate Carvajal V, Jimenez Canizales CE. Trends in the consumption of anxiolytic and hypnotic drugs in a Colombian population. *Revista colombiana de psiquiatria* 2015; 44(2):93
4. Cubero Alpízar Consuelo, Rojas Valenciano Ligia, Campos Fernández Mauricio, Hernández Soto Luis Esteban. Prescripciones de benzodiazepinas y barbitúricos en Costa Rica 2011-2015. *Horiz. sanitario [revista en la Internet]*. 2020 Ago [citado 2021 Dic 15] ; 19(2): 277-290. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-74592020000200277&lng=es. Epub 13-Nov-2020. <https://doi.org/10.19136/hs.a19n2.3685>.
5. Sundseth AC, Gjelstad S, Straand J, Rosvold EO. Prescripciones de médicos generales de benzodiazepinas, hipnóticos Z y analgésicos opioides para pacientes de edad avanzada durante contactos directos e indirectos. Un estudio transversal,

- observacional. *Scand J Prim Health Care* . 2018; 36 (2): 115-122. doi: 10.1080/02813432.2018.1459164 [[Links](#)]
6. Pohontsch NJ, Hesel K, Loffler A, et al. Opiniones de los médicos generales sobre la prescripción (a largo plazo) y el uso de medicamentos problemáticos y potencialmente inapropiados para pacientes de edad avanzada: un estudio de entrevista cualitativa con médicos de cabecera (estudio CIM-TRIAD). *BMC Fam Pract*. 2017; 18 (1): 22. Publicado en 2017 el 17 de febrero. Doi: 10.1186/s12875-017-0595-3
 7. Vilaça A, Vieira A, Fernandes A, Ribeiro D, Esteves I. Caracterización del uso de benzodiazepinas en una población mayor registrada en unidades de salud familiar en la región de Minho, Portugal. *Geriatría (Basilea)* . 2019; 4 (1): 27. Publicado 2019 mar 1. doi: 10.3390/geriatrics4010027 [
 8. Plá A., García A., González H., Ferrari C., Melania, Olmedo M., Rodríguez J., Castellano L., Demassi P., Faustina, Furtado F., Couture E. “Consumo de benzodiazepinas y otros psicofármacos en territorio nacional”. Ministerio de Salud. 2017. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files>
 9. Rosas-Gutiérrez Itzel, Simón-Arceo Karina, Mercado Francisco. Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. *Salud Ment [revista en la Internet]*. 2013 Ago [citado 2021 Dic 15] ; 36(4): 325-329. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252013000400007&lng=es.
 10. Gervasini G, Carillo JA, Benitez J. Importancia del citocromo P-450 en terapéutica farmacológica. Monografía no. 14. En: Cascales M, Gómez-Lechón MJ (ed). *Citocromo P-450*. Madrid: Instituto de España, Real Academia de Farmacia; 2004; pp. 387-418.
 11. Gervasini G, Carillo JA, Benitez J. Importancia del citocromo P-450 en terapéutica farmacológica. Monografía no. 14. En: Cascales M, Gómez-Lechón MJ (ed). *Citocromo P-450*. Madrid: Instituto de España, Real Academia de Farmacia; 2004; pp. 387-418. [[Links](#)]