

## **Guion Explicativo sobre Antiinflamatorios No Esteroides.**

### **Diapositiva 1.**

#### **Datos de Identificación.**

**Título:** Antiinflamatorios No Esteroides

**Unidad de Aprendizaje:** Farmacología

**Nombre del Programa Educativo:** Médico Cirujano

**Espacio Académico:** Facultad de Medicina

**Responsable de la Elaboración:** Dr. Javier Jaimes García.

**Fecha De Elaboración:** Agosto de 2018

### **Diapositiva 2.**

Justificación Académica

### **Diapositiva 3.**

**Introducción:** El objetivo es dar una breve definición de la inflamación y mencionar los mediadores químicos que desencadenan la inflamación.

- Definición: La inflamación es una reacción protectora, que tiene el organismo ante lesiones tisulares que se producen por agresiones del medio, estas lesiones, pueden ser causadas por agentes físicos, químicos o biológicos. La inflamación ocurre sólo en el tejido conectivo vascularizado, con la finalidad de aislar o destruir el agente dañino, y a si mismo reparar el tejido afectado. La inflamación se desencadena por la descarga de mediadores químicos específicos que provienen de los tejidos lesionados, dichos mediadores (varían según sea el proceso inflamatorio) son:
  - a) Aminas: la histamina y la serotonina.- Agentes vasoactivos potentes que actúan sobre la contracción y la permeabilidad de los vasos sanguíneos.
  - b) Lípidos: las prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico por acción de la ciclooxigenasa (COX), intervienen en la respuesta inflamatoria por medio de la vasodilatación, produciendo un aumento de la permeabilidad de los tejidos, lo que permite el paso de los leucocitos, antiagregantes plaquetarios, estímulos de las terminaciones nerviosas del dolor.
  - c) Péptidos pequeños como la bradicinina. Péptido que causa vasodilatación por medio óxido nítrico, factor hiperpolarizante derivado del endotelio.
  - d) Péptidos de mayor tamaño como la interleucina 1 (IL-1). Producida por macrófagos ante infecciones, lesiones o estrés; es mediador clave, ocasiona fiebre, neutrofilia y producción de proteínas de fase aguda.

### **Diapositiva 4**

- La inflamación puede ser aguda o crónica según sea la naturaleza del estímulo y de la eficacia de la reacción inflamatoria inicial para su eliminación.
- La inflamación aguda

- Inicia de manera rápida en cuestión de unos pocos minutos,
- es de corta duración, va desde algunas horas hasta pocos días.
- Se caracteriza principalmente por: Exudación de líquidos y proteínas plasmáticas, lo que se denomina como edema.
- Además de la migración de leucocitos hacia el sitio donde se encuentra la lesión o el agente dañino.
- La inflamación crónica en cambio:
  - Puede aparecer después de la inflamación aguda, como una falla de la respuesta inicial en la eliminación de los factores que la indujeron, o bien la inflamación puede ser insidiosa desde su inicio.
  - Se asocia más a:
    - Presencia de linfocitos y macrófagos
    - Y a la proliferación vascular, fibrosis y destrucción tisular.

### **Diapositiva 5**

- Se considera que la inflamación desaparece, cuando:
  - El agente responsable del daño es eliminado.
  - Y se debe considerar que la reacción se disuelve con rapidez, ya que los mediadores se degradan y dispersan con rapidez, debido a que la vida de los leucocitos en los tejidos es más corta.
  - Y además hay mecanismos antiinflamatorios que son activados, con el fin de controlar la respuesta inflamatoria y así evitar reacciones excesivas en anfitrión.
- Cuando la inflamación es dirigida de una manera inadecuada frente a los propios tejidos y no se controla de una forma adecuada, puede causar lesiones y enfermedades como son:
  - Artritis reumatoide, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, reacciones de hipersensibilidad por picadura de insectos, fármacos o toxinas.

### **Diapositiva 6**

#### **Historia de la Inflamación**

A continuación mencionaremos algunos de los antecedentes históricos importantes en el descubrimiento y seguimiento que se le dio al proceso de la inflamación.

- En el año 3000 a.c., se describen en un papiro egipcio algunas características clínicas de la inflamación.
- Sin embargo es hasta el siglo I de nuestra era que Celso es el primero en enumerar los cuatro signos de la inflamación:
  1. Tumefacción. Aumento del líquido intersticial y la formación del edema.
  2. Rubor: Enrojecimiento debido al aumento de la presión por la vasodilatación.
  3. Calor: Aumento de la temperatura que se atribuye a la vasodilatación.
  4. Dolor: Debido a la liberación de sustancias capaces de provocar la acción de los nociceptores, tales como las prostaglandinas.

- Y es hasta el siglo XIX cuando Rudolf Virchow añade a esta téttrada de Celso el quinto signo clínico de la inflamación, y que son los que se conocen en la actualidad:
  5. Pérdida de la función.

### **Diapositiva 7**

- Entre los años 1880 y 1890. Elie Metchnikoff descubrió el proceso de la fagocitosis y concluyó que el objetivo de la inflamación, es atraer a las células fagocíticas a la zona lesionada, para engullir a bacterias invasoras.
- Sir Thomas Lewis. Estudiaba la respuesta inflamatoria en la piel, llegó a establecer que sustancias químicas como en el caso de la histamina son intermediarias en cambios vasculares que se presentan en la inflamación. Este concepto es esencial y la base en descubrimientos importantes acerca de los mediadores químicos y posteriormente el uso clínico de fármacos antiinflamatorios.

### **Diapositiva 8 y 9**

#### **Química y Farmacocinética**

Aquí se muestran características químicas generales y la farmacocinética de los AINEs.

- La gran variedad química que hay en los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, muestra una gran variedad de características de la farmacocinética, sin embargo también muestran propiedades generales en común.
- En su gran mayoría este grupo de fármacos son bien absorbidos y los alimentos modifican mínimamente su biodisponibilidad.
- La mayoría de los AINEs se degradan de manera importante:
  1. Algunos inician con mecanismos de **fase I** del metabolismo de fármacos (que suelen ser oxidaciones, reducciones o hidrólisis que introducen en la estructura del fármaco un grupo reactivo y convierten en químicamente más activo, el principal sistema en esta fase es la gran familia del citocromo P450), seguida de la **fase II** (donde no hay participación de P450, y las reacciones metabólicas son generalmente conjugaciones como, glucuronización, sulfatación, acetilación entre otras).
  2. Otros fármacos de este grupo se degradan, sólo por glucuronización directa, es decir por la fase II.

### **Diapositiva 10.**

#### **Farmacodinamia.**

La actividad antiinflamatoria de los AINEs se encuentra mediada principalmente por la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, y otros mecanismos de acción adicionales.

El ácido acetilsalicílico (AAS) acetila de manera irreversible la ciclooxigenasa (COX) de plaquetas y las bloquea.

Resulta distinto para los AINEs selectivos de COX ya que estos son inhibidores reversibles

### **Diapositiva 11.**

#### **Farmacodinamia**

Se mencionan brevemente algunas características de los fármacos selectivos de COX-1 y COX-2.

- Inhibidores selectivos de COX-1.
  - La selectividad para COX-1 resulta variable e incompleta para los AINEs más antiguos, en comparación con COX-2.
  - En pruebas con sangre humana el AAS, el ibuprofeno, la indometacina y el sulíndaco resultaron algo más eficaces para inhibir la COX-1.
- Inhibidores selectivos de COX-2.
  - Estos no afectan la función plaquetaria a dosis normales, y presentan una mejoría en la seguridad gastrointestinal en comparación con los inhibidores de COX-1, sin embargo presenta efectos indeseables que llegan a ser importantes, ya que hay aumento en la incidencia de edema e hipertensión, para el celecoxib hay incluso, una nota precautoria por la FDA acerca de los riesgos cardiovasculares.

### **Diapositiva 12.**

Continuando con las características de los antiinflamatorios no esteroideos tenemos que estos:

- Disminuyen la sensibilidad de los vasos sanguíneos a la bradicinina (que causa vasodilatación por secreción de PG principalmente) e histamina (potente vasoactivo).
- Afectan la producción de linfocinas, estas atraen a los macrófagos que tienen un papel importante en la inflamación por sus propiedades como células inmunitarias, al disminuir su producción es que se favorece el efecto antiinflamatorio.
- Revierten la vasodilatación de la inflamación.
- Los AINEs que han aparecido más recientemente tienen funciones como: antiinflamatorios, antipiréticos, y todos inhiben la agregación plaquetaria con

excepción de los inhibidores selectivos de COX-2 y los salicilatos no acetilados.

- Algunos AINES parecen tener un efecto protector para el CA de colon, ya que la incidencia se ha visto reducida cuando estos son administrados en forma crónica.

### **Diapositiva 13.**

Los efectos adversos son muy similares para los fármacos de este grupo:

Los dividimos por sistemas:

- Sistema nervioso central: cefalea, acufenos, mareos.
- Cardiovascular: retención de líquidos (edema), hipertensión, y en casos raros puede presentarse insuficiencia cardiaca congestiva.
- Gastrointestinal: Dolor abdominal, nausea, vómito, úlceras o hemorragias (excepto los inhibidores de COX-2), displasias.
- Hematológico: trombocitopenia de manera ocasional, neutropenia y rara vez anemia aplásica.

### **Diapositiva 14.**

- Hepático: pruebas de función hepática anormales (alteración de aminotransferasas), en casos raros se presenta insuficiencia hepática.
- Pulmonar: asma.
- A nivel dermatológico: exantema de todos los tipos, y prurito.
- Renal: puede llegar a presentarse insuficiencia renal, hiperpotasemia y proteinuria.

Una vez descritas de manera general las características de los AINEs, ahora se mencionaran propiedades y características de manera particular para cada fármaco.

### **Diapositiva 15.**

#### **Ácido acetilsalicílico.**

- Es un fármaco sintético, prototipo de los AINEs, algunas de las propiedades ya antes mencionadas como analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias. Sin embargo rara vez es utilizado por alguna de estas características, ya que hoy en día se usa más por sus efectos antiplaquetarios.
- **Farmacocinética:** Es un ácido orgánico simple con una pK<sub>a</sub> de 3.5, lo cual indica que es un ácido débil.
  - Los salicilatos se absorben rápidamente en el estómago y la porción superior del intestino delgado, y alcanzan una concentración plasmática máxima de 1 a 2 horas.

- Se hidroliza con rapidez  
(Vida media sérica de 15 minutos) hasta ácido acético y salicilato por la acción de las esterasas en los tejidos y la sangre.
- La alcalinización de la orina aceleran la excreción del salicilato libre y de sus conjugados hidrosolubles.

### **Diapositiva 16.**

El ácido acetil salicílico, actúa principalmente a nivel de la ciclooxigenasa plaquetaria, y tiene un efecto inhibitorio este efecto es irreversible y dura de 8 a 10 (el equivalente a la vida media de la plaqueta), este efecto nos da como resultado el bloqueo en la biosíntesis de prostaglandinas, con esta acción previene la sensibilización de los receptores del dolor antes agresiones ya sean físicas (mecánicas) o químicas.

### **Diapositiva 17.**

Usos clínicos que tiene el AAS.

- Analgésico: dolores de baja a moderada intensidad, en especial en casos de cefalea, neuralgia, mialgia, artralgia, mialgia, dismenorrea.
- Antiinflamatorio: Fiebre reumática, artritis reumatoide, osteoartritis.
- Antipirético: en casos de fiebre.

Para los casos mencionados anteriormente, es raro utilizar el AAS como fármaco de primera elección, ya que causa muchos efectos secundarios y por su efecto irreversible sobre la COX.

Es más utilizado por propiedad como:

- Antiplaquetario: disminuye la incidencia de isquemia cerebral transitoria, trombosis de arterias coronarias con infarto miocárdico, trombosis después de un injerto de derivación de arterias coronarias.
- El uso crónico a dosis baja se relaciona con una menor incidencia de cáncer de colon, y aunque no se conoce este efecto “protector”, se relaciona con los efectos inhibitorios que tiene sobre la COX.
- Las dosis recomendadas presentan una variación amplia según sea el uso que se le dará al fármaco: como antiinflamatorio se recomiendan 1200 a 1500 mg cada 8 h, mientras que la dosis antitrombótica sugerida es de 100 mg cada 24 horas.

### **Diapositiva 18.**

Los efectos adversos que se presentan por el uso de AAS además de los ya mencionados, también incluyen:

- A dosis antitrombóticas: Intolerancia gástrica y úlceras y gástrica y duodenal. Rara vez hepatotoxicidad, asma, exantema, hemorragia gastrointestinal, y toxicidad renal.
- A dosis altas repetidas puede presentarse un cuadro de salicilismo que se caracteriza por presentar: Cefalea, mareo, visión borrosa, cansancio, temblor, vértigo, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica, incluso puede haber insuficiencia hepática reversible, fiebre, coma, insuficiencia renal en los casos más graves.

### **Diapositiva 19.**

- Los Salicilatos no acetilados, en este grupo se encuentran incluidos: salicilatos de colina de magnesio, de sodio y salicílico.
- Son fármacos eficaces para la inflamación, y como analgésicos menos fuertes que el AAS, menos eficaces en la inhibición de la COX, por lo que no afecta la agregación plaquetaria, y pueden ser fármacos de elección en pacientes con asma, tendencias hemorragíparas, o con disfunción renal.

### **Diapositiva 20.**

- Inhibidores selectivos de la COX-2 o coxibs, fármacos que se perfeccionaron en un intento de inhibir la síntesis de prostaglandinas por efecto de la isoenzima COX-2 inducida en los sitios de infección, pero sin afectar a la COX-1.
- Los coxibs se unen selectivamente al sitio de la enzima COX-2, más eficazmente que a las COX-1, tienen efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos similares a los AINEs no selectivos, y a nivel gastrointestinal tienen una disminución de hasta la mitad en cuanto a los efectos secundarios se refiere.
- No tienen impacto sobre la agregación plaquetaria mediada por el tromboxano producido por la COX-1, pero a nivel de las prostaciclina tienen un efecto inhibitorio ya que es mediada por COX-2 a nivel del endotelio, como resultado de ello, los inhibidores de la COX-2 no tienen efectos cardioprotectores que otros AINEs si (como es el caso del ácido acetilsalicílico).

### **Diapositiva 21.**

El celecoxib

- b es 10 A 20 veces más selectivo para COX-2 que para COX-1. Tiene una vida de 11 horas y su dosis recomendada para uso antiinflamatorio es de 100 a 200 mg cada 12 horas.
- Una de las ventajas que ofrece este fármaco, es la disminución de úlceras detectadas por endoscopia, y que los otros AINEs no presentan.

- Dado que se trata de una sulfonamida puede causar exantema, los otros efectos adversos ya han sido mencionados con anterioridad.
- Ocasionalmente puede interactuar con la warfarina ya que se degrada por medio de la CYP2C9.

### **Diapositiva 22.**

#### Meloxicam

- Se trata de una enolcarboxamida relacionada con el piroxicam, e inhibe de una manera preferencial a la COX-2, cabe mencionar que no es tan selectivo como el celecoxib, y es muy usado en Europa para el tratamiento de enfermedades reumáticas y en USA para la osteoartritis.
- Tiene una vida media de 20 h, y su dosis recomendada es de 7.5 a 15 mg por día.
- Aun cuando se encuentra relacionado con el piroxicam, el meloxicam se relaciona con menos síntomas gastrointestinales.
- El meloxicam inhibe la síntesis del tromboxano A<sub>2</sub>, pero dicho bloqueo no alcanza cifras que provoquen la disminución en la función plaquetaria.

### **Diapositivas 23 y 24.**

El diclofenaco es derivado del ácido fenilacético relativamente no selectivo como inhibidor de la COX. Sus características de farmacocinética

Puede ocurrir úlcera gastrointestinal con menor frecuencia que con otros AINE. Un preparado que combina el diclofenaco y el misoprostol disminuye las úlceras gastrointestinales altas, pero puede causar diarrea.

Dosis: 50 a 75 mg cada 6 h.

\*Vida media: 1.1 h

\*Indicaciones: Artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante artrosis, tratamiento de afecciones localizadas.

### **Diapositiva 25.**

- Diflunisal, es un derivado del ácido salicílico aunque este no se degrada hasta llegar a dicho ácido o a salicilato. Este fármaco sufre una glucuronoconjugación hepática, que es **ciclo** enterohepático de reabsorción de su metabolito glucurónido, que es seguido por la fragmentación de este glucurónido y nuevamente es liberada la fracción activa, este proceso es dependiente de la dosis. El diflunisal se une a proteínas plasmáticas en un 99%, se elimina por vía renal principalmente. Tiene una semivida larga de 8 a 12 horas y una cinética de eliminación no lineal y se tarda entre 7 y 9 días en alcanzar una concentración estable a las dosis analgésicas ordinarias (500-1000 mg).



- Los efectos adversos que pueden llegar a presentarse con el uso de diflunisal son menores que con ácido acetilsalicílico (AAS), pero en tratamientos prolongados de 6 a 18 meses con diflunisal que pueden presentarse:
  - Úlcera péptica, hemorragias gastrointestinales.
  - Alteraciones renales: disuria, hematuria o proteinuria (<1%) e incluso insuficiencia renal (IR).
  - Cefaleas (3-9%), insomnio (1-3%), vértigo, nerviosismo, parestesias (<1%)
  - Erupciones cutáneas (3-9%) y demás reacciones dermatológicas que son características del uso de salicilatos.
- La dosis recomendada del diflunisal es de 500 a 1000 mg por día, divididos en dos tomas. A estas dosis en tratamientos prolongados, produce una disminución consistente de concentraciones séricas de ácido úrico.
- El diflunisal ha resultado ser eficaz en el tratamiento del dolor de cáncer con metástasis a hueso, y control de dolor en cirugía odontológica (tercer molar), además ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de artritis reumatoide y artrosis.
- Se contraindica el uso de diflunisal en pacientes que con AAS o algún otro AINE se precipitan ataques de asma, rinitis o urticaria; dado que la depuración es por vía renal, debe limitarse el uso de diflunisal en pacientes con una alteración renal significativa. Y no se recomienda su uso en menores de 12 años o durante el embarazo.

### **Diapositiva 26.**

#### **El Etodolaco**

- Es un derivado racémico del ácido acético, con una vida media de 6.5 horas.
- Las indicaciones para el uso clínico de este fármaco son: artritis reumatoide, afecciones dolorosas e inflamatorias musculares y óseas de distinta etiología.
- La dosis antiinflamatoria que se recomienda es de 200 a 400 mg, cada 6 a 8 horas.
- Tener cuidado ya que la presencia del metabolito del Etodolaco en la orina, puede dar falsos positivos para la reacción de bilirrubina.

### **Diapositiva 27.**

**Flurbiprofeno.** Es un derivado simple del ácido propiónico

- Su mecanismo de acción resulta más complejo y más amplio que el de los demás AINE, sus enantiómeros (R) (+) y (S) (-) se degradan de una manera diferente, sin presentar conversión en el centro de simetría. En tejidos de rata afecta la síntesis de factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y el óxido nítrico.
- Este fármaco tiene una vida media de 3.8 horas y la dosis que se recomienda como antiinflamatorio es de 300 mg cada 8 horas.

- Hay una presentación oftálmica tópica que se usa para inhibir la miosis transoperatoria. El Flurbiprofeno intravenoso es eficaz para la analgesia perioperatoria de cirugía menor de oído, cuello, y nariz.
- Los efectos adversos que se presentan con el uso de este fármaco son similares a los de otros AINEs, y se relaciona rara vez con rigidez en ruda dentada, ataxia, temblor y mioclonías.

### **Diapositiva 28.**

**Ibuprofeno.** Es un derivado simple del ácido fenilpropiónico.

El ibuprofeno vía oral, se prescribe a dosis bajas menores a 2400 mg, con lo que se logra una eficacia analgésica, pero no antiinflamatoria.

Es un fármaco eficaz para el cierre de conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros.

El fármaco está contraindicado en pacientes con angioedema, pólipos nasales, reactividad broncoespástica ante Ácido acetil salicílico (AAS).

Es frecuente la interacción con anticoagulantes.

La administración concomitante de ibuprofeno y AAS, antagoniza el efecto antiplaquetario del AAS, por lo que también inhibe el efecto cardioprotector del mismo.

### **Diapositiva 29.**

#### **Indometacina**

Introducida en 1963, es un derivado indólico, es potente inhibidor no selectivo de la COX, también puede inhibir las fosfolipasas A y C, así como aminorar, la migración de neutrófilos y reducir la proliferación de linfocitos T y B.

Se utiliza para el tratamiento de gota, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, síndrome nefrótico, diabetes insípida.

Las reacciones que se producen incluyen: pancreatitis, cefalea, mareo, confusión y depresión, en casos más graves trombocitopenia y anemia aplásica, o bien necrosis papilar renal.

### **Diapositiva 30.**

#### **Ketoprofeno**

Derivado del ácido propiónico que inhibe tanto a la COX de manera no selectiva, como a la lipooxigenasa.

La eficacia es a dosis de 100 a 300 mg/día.

Tiene efecto en prostaglandinas y leucotrienos.

Efectos adversos principales: en tubo digestivo y sistema nervioso central.

### **Diapositiva 31.**

#### **Ketorolaco.**

Es un AINE recomendado para su uso sistémico, analgésico eficaz y utilizado para sustituir a la morfina en algunas circunstancias post quirúrgicas leves a moderadas. Se administra por vía intramuscular, intravenosa, vida oral. Su toxicidad es similar a la de otros AINES, por una afección renal más frecuente, por su uso crónico.

### **Diapositiva 32.**

#### **Nabumetona**

El único AINE no ácido, en uso actual, derivado del ácido acético en el cuerpo, se administra como pro fármaco, cetónico, que simula la estructura del naproxeno.

Vida media de 24 horas. Se duplica en afecciones renales.

Efectos gastrointestinales más lesivos que otros AINE.

Dosis 1000 a 2000 mg cada 6 horas.

### **Diapositiva 33.**

#### **Naproxeno.**

Derivado del ácido naftilpropionico, farmacocinética, la fracción libre es significativamente mayor en mujeres con hombres y su vida media (14hrs) similar en ambos géneros, su dosificación es de 375mg cada 12 hrs. Indicaciones: eficaz en afecciones reumatológicas, efectos adversos: alta incidencia en hemorragia digestiva alta, neumonitis alérgica, pseuporfiria, adversos comunes con los AINES.

### **Diapositiva 34.**

#### **Oxaprocina.**

AINE derivado del ácido propiónico cuya principal diferencia con respecto al resto es su semivida muy prolongada (50 a 60 horas), no muestra circulación enterohepática. Posee actividad uricosúrica leve, el resto de beneficios y riesgos es igual que el de los otros AINEs.

#### **Tolmentina.**

Inhibidor no selectivo de la COX con una vida breve (1-2 horas), no se usa con frecuencia, resulta ineficaz por motivos desconocidos aun en el tratamiento de la gota.

### **Diapositiva 35.**

#### **Piroxicam.**

Es un inhibidor no selectivo de COX, que en altas concentraciones inhibe la migración de leucocitos polimorfos nucleares, aminora la producción de radicales de oxígeno y deprime la función linfocítica. Vida media 57hrs. Dosis recomendada

20mg diarios. Indicaciones usuales: afecciones reumáticas, efectos adversos: en dosis mayores 20mg por día, aumenta incidencia de ulcera péptica y hemorragia de tubo digestivo. Es un riesgo 9.5 veces mayor que con otros AINE.

### **Diapositiva 36.**

#### **Sulíndaco.**

Pro fármaco sulfóxido con metabolito reversible hacia el metabolito activo, se excreta en la bilis y se reabsorbe en el intestino, por el ciclo enterohepático prolonga la duración de acción hasta 16hrs. Indicaciones: enfermedades reumáticas, poliposis intestinal, familiar y puede inhibir aparición de cáncer de colon, mama, próstata. Efectos adversos: síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia y síndrome nefrótico, daño colestásico del hígado que desaparece con la interrupción del fármaco.

### **Diapositiva 37.**

#### **Bibliografía**

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología Básica y Clínica (13ª Ed.). McGraw Hill, 2016.

Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. (5ta Ed.). Elsevier Masson, 2008.

Brunton L, Chabner B, Knollman B. Las bases farmacológicas de la terapéutica. (12ª Ed.). Mc Graw Hill, 2011.

Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. (19ª Ed.). Editorial Médica Panamericana, 2017.

### **Diapositiva 37.**

Gracias