

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

TÍTULO:

FÁRMACOS AGONISTAS COLINÉRGICOS

UNIDAD DE APRENDIZAJE: FARMACOLOGÍA

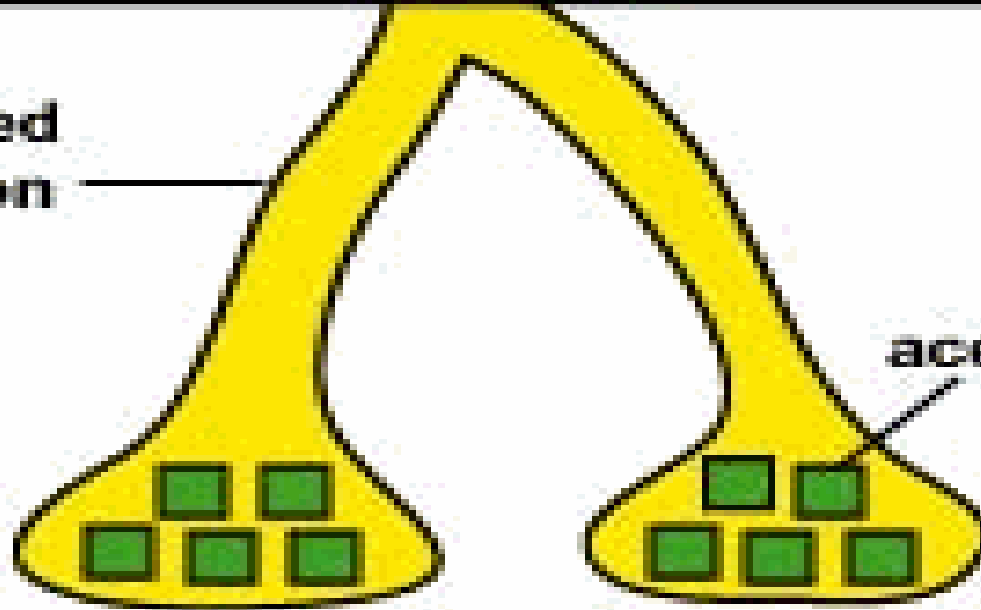
PROGRAMA EDUCATIVO: MÉDICO CIRUJANO

ESPACIO EDUCATIVO: FACULTAD DE MEDICINA

RESPONSABLE DE LA ELABORACIÓN: _____

M.A.M. RICARDO PAULINO JOSÉ GALLARDO DÍAZ

excited
neuron



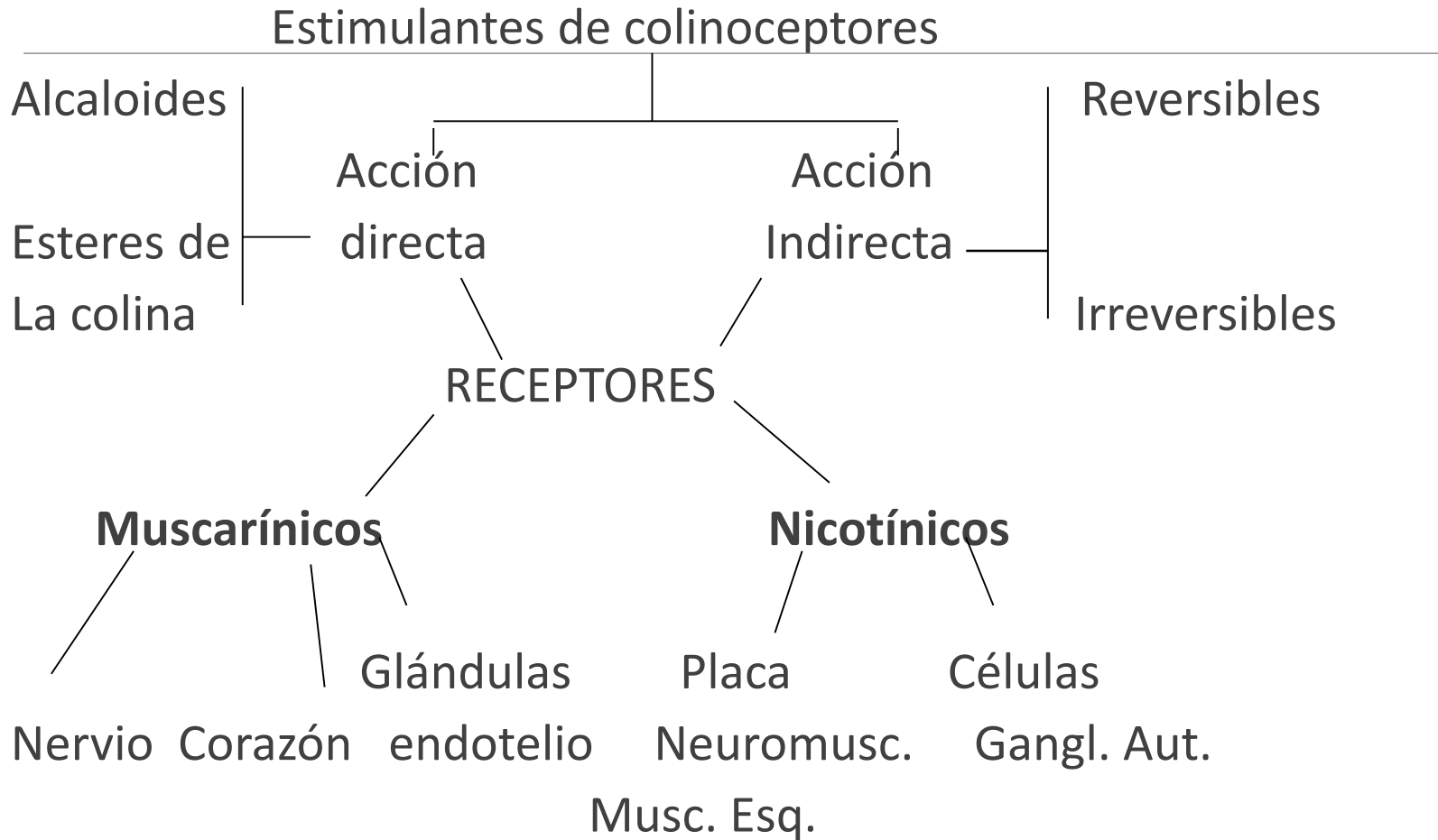
acetylcholine

acetylcholine
receptor



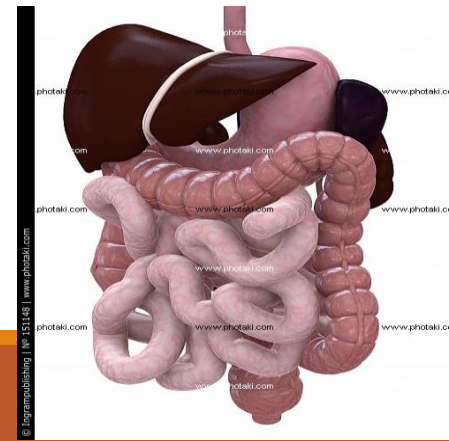
relaxed muscle

Activadores de los colinoceptores e inhibidores de la colinesterasa



Sistema No Colinérgico No Adrenérgico

- Hay tejidos en los que existen fibras que no muestran las características histoquímicas del sistema colinérgico o adrenérgico.
- En estos tejidos existen otras sustancias distintas a la Ach y la NA, que participan en la transmisión nerviosa.



Sistema No Colinérgico No Adrenérgico

- El sistema nervioso entérico (SNE) es el más estudiado de todos.
- Responde a sustancias como Colecistoquinina, Encefalinas, 5-HT, Neuropeptido Y, Somatostatina, Sustancia P y Peptido Intestinal Vasoactivo
- Este sistema es muy sincronizado, controla los movimientos peristálticos y las secreciones del tubo digestivo

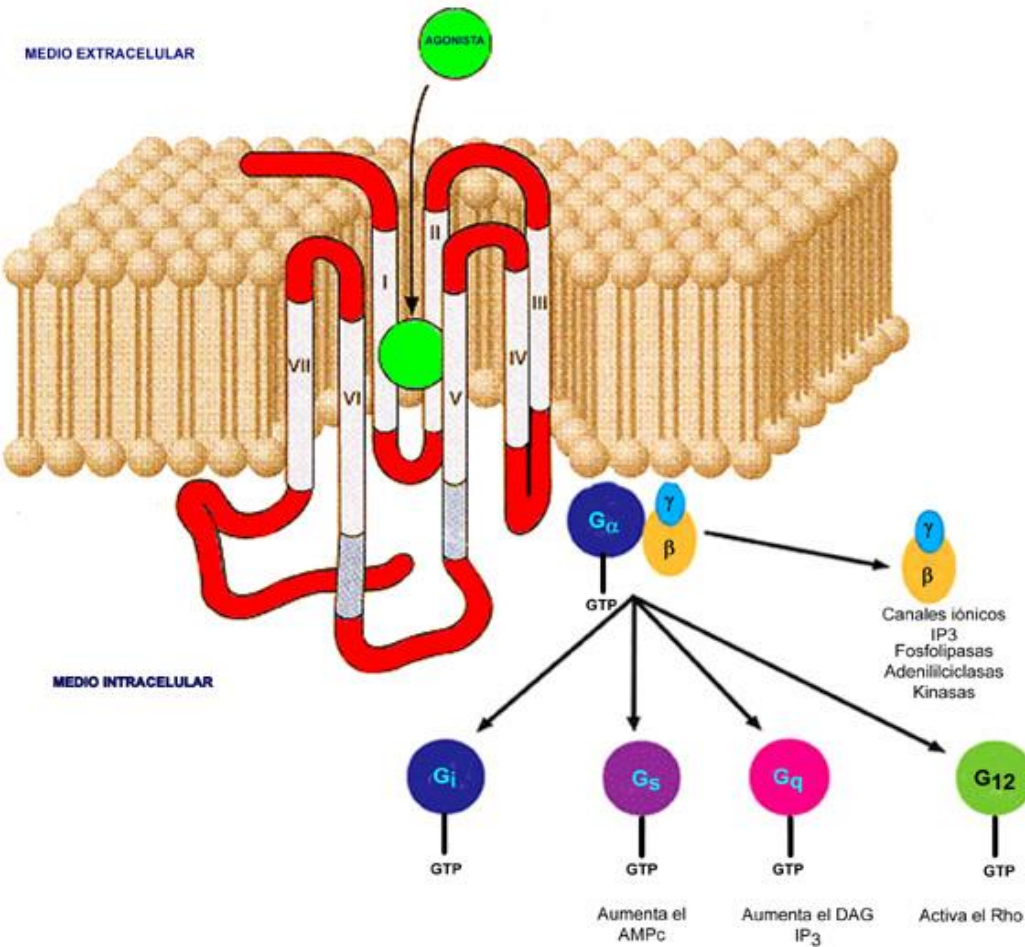
Muscarina y Nicotina

El alcaloide de la Amanita Muscaria estimula receptores de los ganglios y tejidos efectores autónomos, denominándose a esta acción PARASIMPATICOMIMÉTICA

Las concentraciones pequeñas de Nicotina estimulan ganglios autónomos y uniones neuromusculares del músculo estriado

Ambas respuestas son mediadas por la ACETILCOLINA que actúa sobre RECEPTORES DE ACETILCOLINA, COLINOCEPTORES o RECEPTORES COLINÉRGICOS, ambos pertenecen a la familia de conductos propios de la PROTEÍNA G (muscarínicos) o de TIPO IÓNICO (nicotínicos)

Receptores muscarínicos y nicotínicos



ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

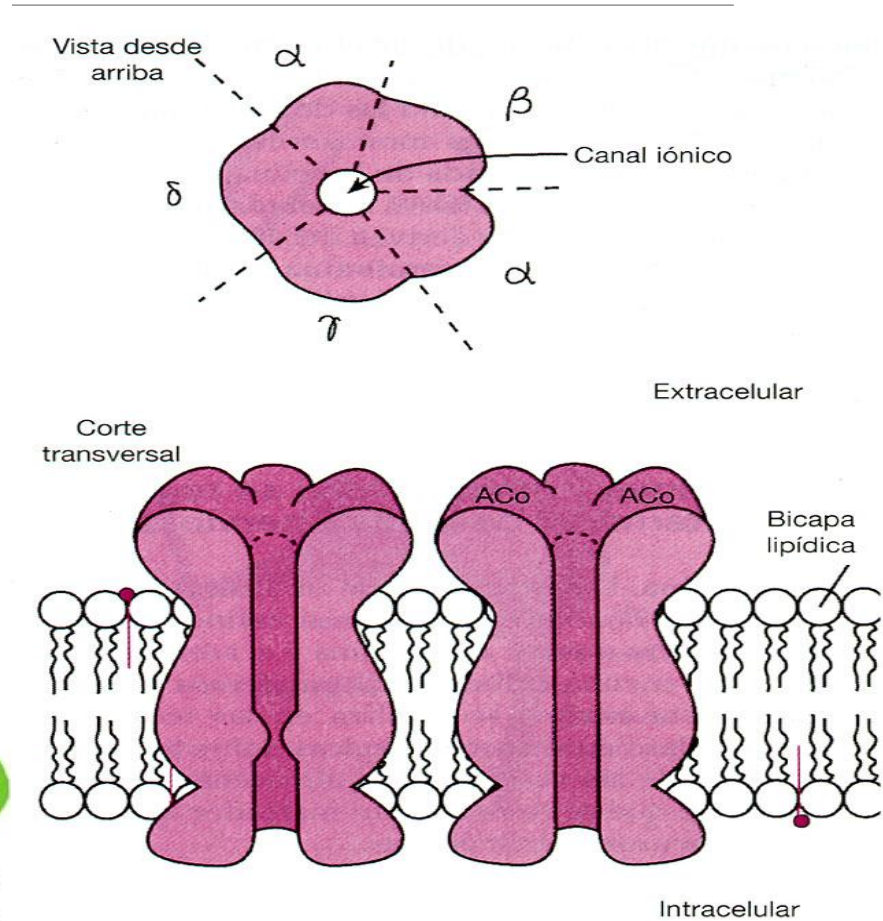


Figura 3-18. Estructura del receptor nicotínico para la acetilcolina. El receptor nicotínico está compuesto de cinco subunidades, dos α y las β , γ y δ . Las dos subunidades α sirven como sitios de unión de la ACo. Ambos sitios tienen que estar ocupados para que el canal se abra, permitiendo el flujo de Na^+ y K^+ .

Mecanismo de acción de los colinomiméticos:

- a) Acción directa: actúan sobre receptores muscarínicos o nicotínicos y los activan
- b) Acción indirecta: inhiben la acción de la acetilcolinesterasa y aumentan la concentración de la Acetilcolina endógena en la sinapsis y uniones neuroefectoras. Algunos fármacos inhiben a la butilcolinesterasa (pseudolinesterasa, inespecífica)

Esteres de la colina, sus propiedades

ESTERES DE LA COLINA: acetilcolina, metacolina, carbacol y betanecol; son compuestos de amonio cuaternario, con carga permanente y relativamente insoluble en lípidos

El grupo metilo β (metacolina, betanecol) aminora la potencia de dichos fármacos en el receptor nicotínico

Ester de la colina	Susceptibilidad a la colinesterasa	Acción muscarínica	Acción nicotínica
Cloruro de acetilcolina	++++	+++	+++
Cloruro de metacolina	+	++++	NINGUNA
Cloruro de carbacol	Insignificante	++	+++
Cloruro de betanecol	Insignificante	++	NINGUNA

Esteres de la colina. Acetilcolina

La acetilcolina se absorbe muy poco hacia el SNC por acción de las enzimas

Todos son hidrolizados en el TD

La inyección I.V. de Acetilcolina dura segundos por acción de la butilcolinesterasa

La administración I.M. y subcutanea ejerce efecto local

Alcaloides colinomiméticos

ALCALOIDES COLINOMIMÉTICOS: muscarina, pilocarpina, oxotremorina, nicotina, lobelina, DMPP

Los alcaloides terciarios parasimpáticos naturales (pilocarpina, nicotina, lobelina) se absorben de manera satisfactoria por casi todas las vías de administración

La nicotina líquida es muy liposoluble

La absorción de muscarina –amina cuaternaria- en el Tubo Digestivo es menor que el de las aminas terciarias, pero aún así se absorbe y suele llegar al encéfalo y provocar sus efectos tóxicos

Las aminas terciarias se eliminan con la acidificación de la orina

Farmacodinamia

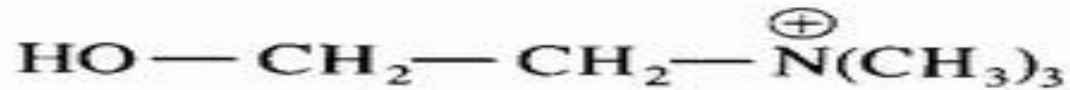
La activación del Sistema Nervioso Parasimpático modifica la función por dos mecanismos:

La acetilcolina liberada activa los receptores muscarínicos en las células efectoras y modifica la función de órgano efector

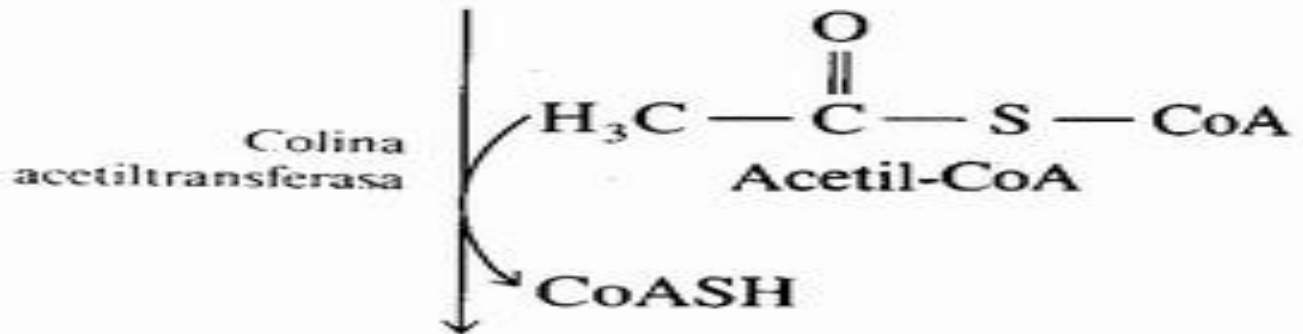
La amina del mismo origen interactúa con receptores muscarínicos en las terminaciones nerviosas para regular la liberación del neurotransmisor

De esa manera se modulan las acciones simpáticas y parasimpáticas

Síntesis de acetilcolina, se requiere la presencia de mitocondrias



Colina



Acetilcolina

Receptores muscarínicos y su mecanismo pos-receptor

RECEPTOR	LOCALIZACIÓN	MECANISMO POS-RECEPTOR
M1	NERVIOS	IP3, cascada DAG
M2	CORAZÓN, NERVIOS, MÚSCULO LISO	Disminución en la producción de AMPc y activación de los conductos de K+
M3	GLÁNDULAS, MÚSCULO LISO, ENDOTELIO	IP3, cascada DAG
M4	SNC¿?	Disminución en la producción de AMPc
M5	SNC¿?	IP3, cascada DAG

Receptores nicotínicos y su mecanismo pos-receptor

RECEPTOR	LOCALIZACIÓN	MECANISMO POS-RECEPTOR
Nm	UNIÓN NEUROMUSCULAR, MÚSCULO ESQUELÉTICO	DEPOLARIZACIÓN DE LOS CONDUCTOS IÓNICOS DE Na ⁺ , K ⁺
Nn	CUERPO CELULAR POSGANGLIONAR, DENDRITAS	DEPOLARIZACIÓN DE LOS CONDUCTOS IÓNICOS DE Na ⁺ , K ⁺

Efectos en órganos y sistemas

ÓRGANO	SITIO DE ACCIÓN	RESPUESTA
OJO	Músculo del esfínter del iris	Contracción -miosis
	Músculo ciliar	Contracción para visión cercana
CORAZÓN	NSA	Disminución en la frecuencia – cronotropismo negativo
	Auricula	Inotropismo negativo, acortamiento del periodo refractario
	NAV	Dromotropismo negativo, prolongación del periodo refractario
	Ventrículos	Disminución poco significativa de la potencia contractil

Efectos en órganos y sistemas...

ÓRGANO	SITIO DE ACCIÓN	RESPUESTA
VASOS SANGUÍNEOS	Arterias	Dilatación (a través del EDRF), constricción (efecto directo a grandes dosis)
	Venas	Dilatación (a través del EDRF), constricción (efecto directo con altas dosis)
PULMONES	Músculo bronquial	Contracción (broncoconstricción)
	Glándulas bronquiales	Estimulación
TUBO DIGESTIVO	Motilidad	Intensificación
	Esfínteres	Relajación
	Secreción	estimulación

Efectos en órganos y sistemas...

ORGANO	SITIO DE ACCIÓN	RESPUESTA
VEJIGA	Músculo detrusor	Contracción
	Trígono y esfínteres	Relajación
GLÁNDULAS	Sudoríparas, salivales, lagrimales, nasofaríngeas	Secreción

Respuesta sexual masculina y femenina

En el hombre las porciones nerviosas simpática, parasimpática y somática participan en el control de la respuesta sexual de erección, secreción glandular y eyaculación

La erección peneana puede provocarse desde centros supraespinosos, en respuesta a estímulos visuales, auditivos o ideatorios (erección psicógena) o por un reflejo espinal (erección reflexogena)

Los impulsos evocados por estimulación cutánea de las áreas genitales viajan por los nervios pudendos a los segmentos espinales sacros S2-S4

Respuesta sexual masculina

La vía eferente se origina en los mismos segmentos y sigue por los nervios pélvicos parasimpáticos para producir vasodilatación de las arterias y cierre de las endoprotesis arteriovenosas penianas con lo que aumenta el flujo sanguíneo de los cuerpos cavernosos y se produce erección.

Los principales neurotransmisores involucrados son ACTILCOLINA, VIP -polipéptido intestinal vasoactivo- Y OXIDO NÍTRICO

ÓRGANO	CONTROL	RESPUESTA
VESICULAS SEMINALES, GLÁNDULAS DE COWPER, y PROSTATA	DESDE EL PARASIMPATICO	SECRECIÓN
CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO DEL CONDUCTO DEFERENTE Y DE LOS DUCTOS EXCRETORES –emisión de semen y secreciones glandulares a la uretra-	DEPENDEN DE LA ACTIVIDAD SIMPÁTICA	EYACULACIÓN
Cierre del cuello vesical para evitar el flujo seminal retrogrado a la vejiga	EFERENCIAS SIMPÁTICAS	EYACULACIÓN
Se produce por un reflejo somático que causa contracciones rítmicas de los músculos bulbocavernosos e isquicavernosos	NERVIOS PUDENDOS	EYACULACIÓN
La estimulación repetida del pene	CENTROS SACROS	LIBERA LAS SEÑALES INHIBITORIAS SUPERIORES
ANSIEDAD	TONO SIMPÁTICO ELEVADO	EYACULACIÓN PRECOZ

Respuesta sexual femenina

ÓRGANOS	CONTROL	RESPUESTA
EXPRESIÓN FÍSICA DE LA EXCITACIÓN SEXUAL	ACTIVIDAD PARASIMPÁTICA DESDE LOS NERVIOS PÉLVICOS	Congestión del clítoris y la vulva, lubricación vaginal: EXCITACIÓN
ACTIVIDAD SOMÁTICA	NERVIOS PUDENDOS	Contracción del esfínter vaginal y los músculos del suelo pelviano durante el ORGASMO
VASODILATACIÓN GENITAL		Mediada por PEPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO
TROMPAS DE FALOPIO Y EL ÚTERO	ESTIMULACIÓN SIMPÁTICA	CONTRACCIONES DEL MÚSCULO LISO: ORGASMO

Respuesta sexual

EN QUIENES...	FISIOLOGÍA	CONTROL DE
EN AMBOS SEXOS	IMPULSOS SOMÁTICOS AFERENTES SON PARTE DE LOS ARCOS REFLEJOS Y SU TRANSMISIÓN A CENTROS SUPERIORES DESDE LA MÉDULA ESPINAL	FENÓMENOS SEXUALES Y SU REGULACIÓN

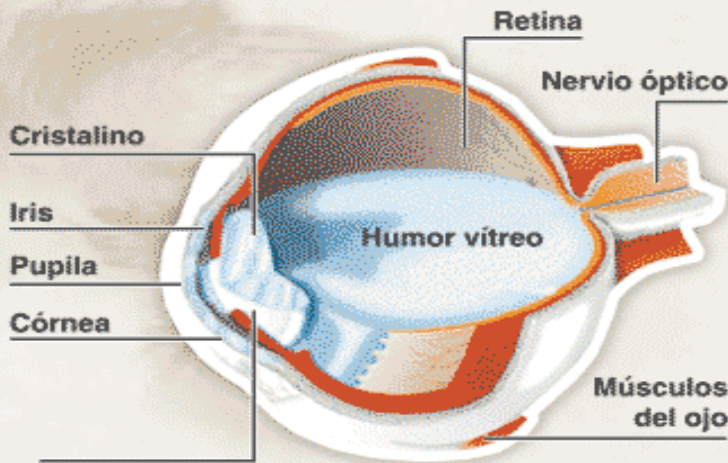


Agonistas muscarínicos. Pilocarpina

Ojo. Miosis y acomodación que se aleja de la cámara anterior, se abre la red trabecular del músculo ciliar con lo que se drena el humor acuoso hacia el conducto de Schlemm

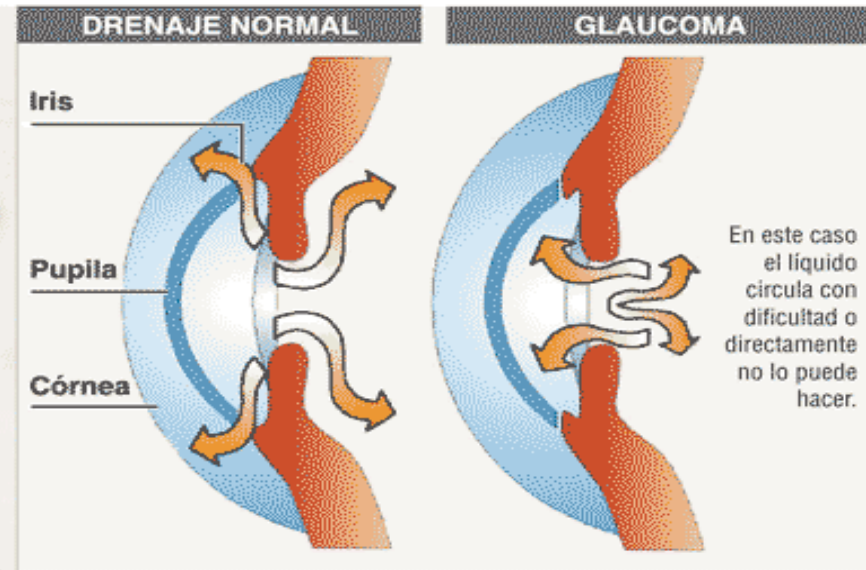
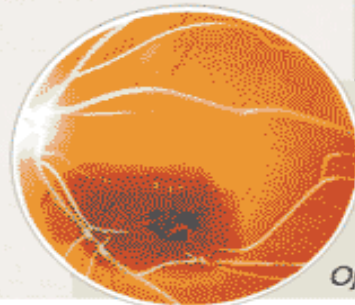
Glaucoma

Afección que se origina por el aumento de la presión intraocular (por falla de drenaje del humor acuoso) que altera la irrigación sanguínea del órgano y daña al nervio óptico generando problemas en la visión y hasta ceguera



Humor acuoso

Líquido encargado de nutrir las estructuras internas y mantener la forma del ojo. Tiene un sistema de producción y otro de evacuación que deben encontrarse en equilibrio, manteniendo la presión intraocular.



En este caso el líquido circula con dificultad o directamente no lo puede hacer.

GLAUCOMA

Al fallar este equilibrio, ingresa más líquido al ojo del que puede salir, sube la presión y comienza a dañarse el nervio óptico.

Ojo afectado de glaucoma

Aparato cardiovascular, acciones reguladas por M2

Disminución de la resistencia vascular periférica y cambios en la frecuencia cardíaca, con lo que disminuye la presión arterial (M3) que se compensa por aceleración de la F.C.

Dosis mayores a $50 \mu/\text{min}$ provocan bradicardia e hipotensión

Corazón:

Incremento de la corriente de K^+ : NSA, NAV, células de Purkinje y en los miocitos –hiperpolarización-

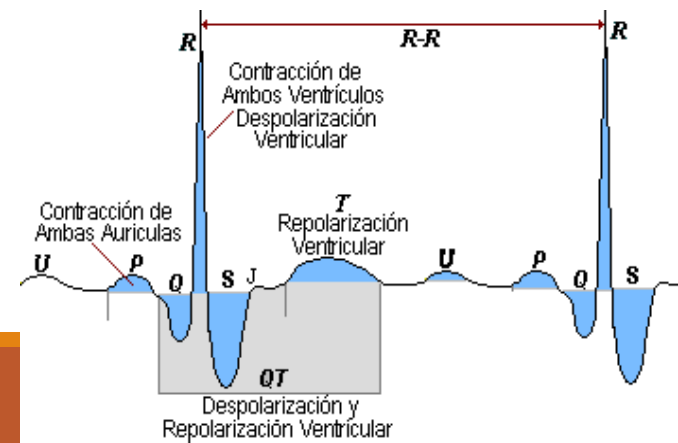
Disminución de la corriente lenta de Ca^{++} hacia la célula

Disminución de la corriente –hiperpolarización- que regula la despolarización diastólica

Aparato cardiovascular: PILOCARPINA

I.V. suele causar hipertensión, después de una breve hipotensión inicial; el efecto hipertensor es causado por descargas ganglionares simpáticas reguladas por receptores M1 de la membrana celular posganglionar, que cierra los conductos de K⁺ y desencadena PPES lentos –depolarizantes–

Efecto bloqueado por ATROPINA



Aparato respiratorio. Receptor M₃

Los estimulantes muscarínicos contraen el músculo bronquial

Estimulan las glándulas de la mucosa traqueo-bronquial, favoreciendo su secreción; como en el ASMA BRONQUIAL

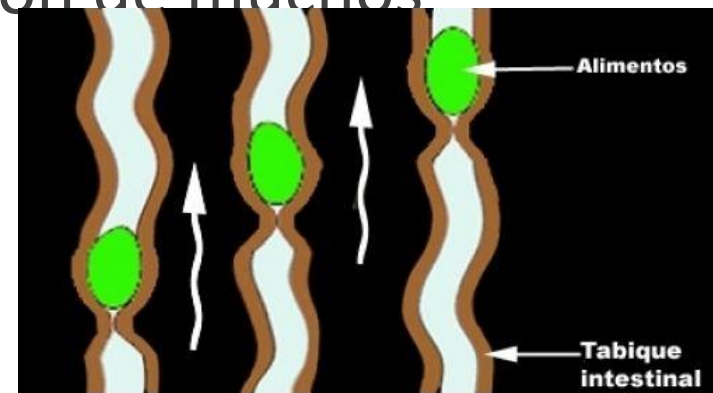


Vías gastrointestinales

El efecto muscarínico provoca incremento de la actividad secretora y motora de los intestinos

Se estimulan intensamente las glándulas salivales y las gástricas

Las asas intestinales aumentan la actividad peristáltica y se observa relajación de muchos esfínteres



Peristaltismo

Contracción y relajación alternativa de las paredes del intestino gracias a la cual su contenido progresa.

Vías genitourinarias

Estimulan el músculo detrusor y relajan el trigono y los músculos esfinterianos de la vejiga, con lo cual se estimula la micción. Función de receptores M2 y M3

Glándulas secretoras diversas

Estimulan la secreción de las glándulas sudoríparas termorreguladoras, lagrimales y nasofaríngeas

Sistema Nervioso Central

Contiene receptores muscarínicos y nicotínicos, el encéfalo tiene predominio de los primeros y la médula espinal de los nicotínicos

Contiene los cinco subtipos de receptores muscarínicos

La nicotina y lobelina ejercen importantes efectos en el tallo encefálico y la corteza cerebral

Los receptores nicotínicos presinápticos permiten que la Ach y la nicotina liberen: glutamato, 5HT, GABA, dopamina y noradrenalina

La exposición por largo tiempo a la nicotina intensifica la unión del agonista de gran afinidad y ello permite una liberación mayor de dopamina en el sistema mesolímbico

Sistema Nervioso Periférico

Los ganglios del sistema autónomo son sitios importantes de acción nicotínica

Nicotina y lobelina desencadenan P.A. en neuronas posganglionares

La acción es semejante en ganglios parasimpáticos y simpáticos y simula su estimulación

En el aparato cardiovascular la acción nicotínica provoca HTA, con taquicardia simpática y bradicardia vagal

TD y vías urinarias son efectos parasimpaticomiméticos: náuseas, vómito, diarrea y expulsión de orina

Sistema Nervioso Periférico...

En las terminaciones nerviosas sensitivas están presentes receptores nicotínicos neuronales: nervios aferentes en arterias coronarias y en los corpúsculos carotídeo y aórtico y en células glómicas

La estimulación nicotínica y muscarínica en las células glómicas –suelen descargar dopamina en los cuerpos carotideos- por estimulantes muscarínicos desencadenan complejas respuestas bulbares: alteración respiratoria y descarga vagal

Unión neuromuscular

Los ganglios de la Placa Terminal son similares a los de los ganglios del sistema autónomo, reacción a la acetilcolina y a la nicotina

Provoca despolarización de la Placa terminal, provoca fasciculaciones, contracciones de la masa muscular

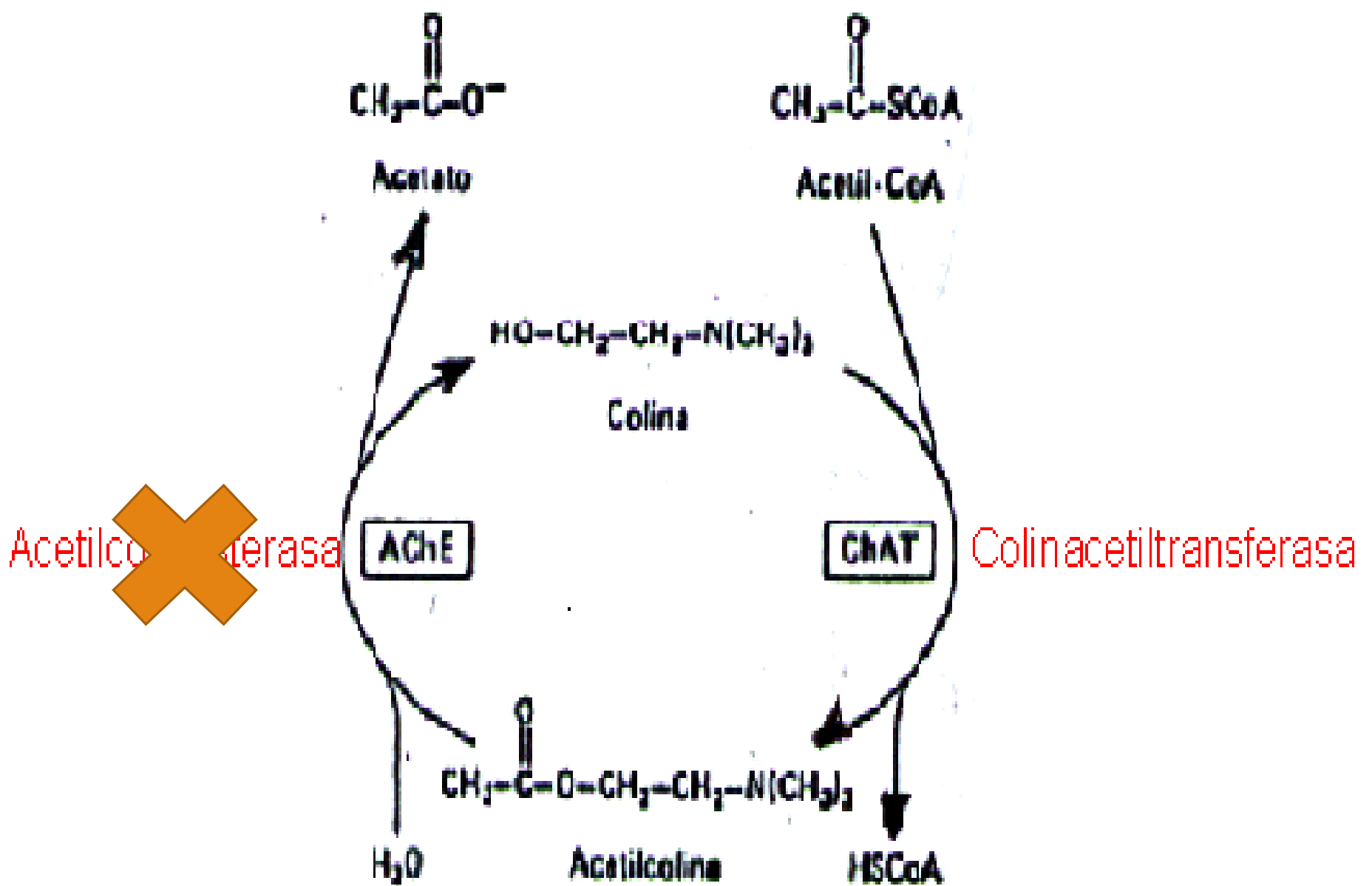
Farmacología del Sistema Nervioso Periférico; Colinérgicos

ESTERES DE LA COLINA	INHIBIDORES DE LAS COLINESTERASAS	ALCALOIDES COLINOMIMÉTICOS
Acetilcolina Metacolina Carbacol Betancol	Neostigmina Fisostigmina Piridostigmina Edrofonio Tacrina Donepezilo	Pilocarpina Muscarina Arecolina
	Rivastigmina	

FÁRMACO	CARACTERÍSTICAS	USOS CLÍNICOS
EDROFONIO	ACCIÓN CORTA	DIAGNÓSTICO DE MISTAENIA GRAVIS;
FISOSTIGMINA	AMINA TERCIARIA, ACCIÓN INTERMEDIA	TRATAMIENTO DE GLAUCOMA; ANTIDOTO DE SOBREDOSIS DE ATROPINA
NEOSTIGMINA O PIRIDOSTIGMINA	AMINAS CUATERNARIAS, ACCION INTERMEDIA	ILEO, RETENCIÓN URINARIA, MIASTENIA, REVERSIÓN DE BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NO DEPOLARIZANTES
DONEZEPIL, TACRINA	LIPOSOLUBLE	ENFERMEDAD DE HALZHEMIER
ORGANOFOSFORA DOS	LIPOSOLIBLES, IRREVERSIBLE	GLAUCOMA- ECOTIOFATO, INSECTICIDAS, GAS NEUROTÓXICO



**Colinomiméticos
de acción
indirecta**



Síntesis y degradación de la acetilcolina

Colinomiméticos de acción indirecta:

Actúan sobre el sitio activo de la
ACETILCOLINESTERASA.

Clasificación:

1. Alcoholes simples con amonio cuaternario: edrofonio.
2. Esteres del Ac. Carbámico de alcoholes con amonio cuaternario o terciario –carbamatos: neostigmina
3. Derivados orgánicos del Ac. Fosfórico: isofluorato.

Anticolinesterásicos

Edrofonio, nesotigmina y piridostigmina son agentes sintéticos de amonio cuaternario

Fisostigmina es una amina terciaria natural

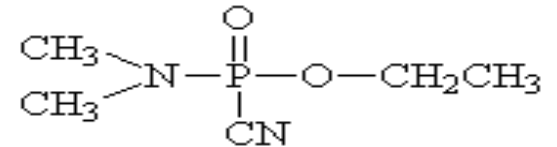
Carbaril, insecticida del grupo carbamato

Los organofosforados son muy liposolubles

Ecotiofato, derivado tiocolínico de larga duración, estable en agua

Somán, Tarin gases neurotóxicos

Paratión y Malatión, pro-fármacos tiofosforados



Tabun
Nerve Agent

Colinomiméticos de acción indirecta:

Farmacocinética: Fisostigmina –haba del calabaz-, se absorbe con facilidad por T.D., piel y mucosas. Mal por V.O. (Neostigmina y Piridostigmina).

Los anti-ChE organosforados son líquidos muy liposolubles.

Se excretan casi todos por orina como productos de hidrólisis.

Los antiChE, se hidrolizan por esterasas de carboxilo y las paraoxonasas (esteresas A), en plasma e hígado.

Anticolinérgicos de acción indirecta, farmacocinética de carbamatos

Los carbamatos cuaternarios se absorben en conjuntivas, piel y pulmones, su carga permanente los hace lipo-insolubles: NEOSTIGMINA, PIRIDOSTIGMINA, AMBENONIO, DEMECARIO; su distribución en el SNC es insignificante



Colinomiméticos de acción indirecta, farmacodinamia:

La acetilcolinesterasa es el blanco de estos fármacos; disminuyen la enzima y aumenta la concentración de acetilcolina endógena a nivel de los colinoceptores:

INHIBEN LA ACETILCOLINESTERESA

Alcoholes cuaternarios. Se unen de manera reversible por mecanismos electrostáticos y por enlaces de hidrogeno al sitio activo de la enzima

Colinomiméticos de acción indirecta, farmacodinamia

Esteres de carbamatos: neostigmina y fisostigmina. Se hidrolizan en dos fases secuenciales analogas a las de la Ach. El enlace covalente de la enzima carbamoilada es más resistente al segundo proceso; por tanto, la fase dura de 30 minutos a 6 hrs

Organofosforados. Al unirse con la enzima surge un sitio activo fosforilado. El enlace covalente fosforo-enzima es muy estable con hidrólisis en agua en cientos de hora –envejecimiento. Si se refuerza la unión fósforo/enzima y tarda tiempo en administrarse el antidoto –OXIMAS- la posibilidad de separación disminuye

Colinomiméticos de acción indirecta, efectos sistémicos:

SNC. A bajas concentraciones provocan activación difusa del EEG y una respuesta subjetiva de alerta. A altas concentraciones coma y paro respiratorio.

OJOS, AP. RESP. DIGESTIVO y URINARIO. Efectos similares a los de los colinomiméticos de acción directa.



Colinomiméticos de acción indirecta, efectos sistémicas:

SISTEMA CARDIOVASCULAR:

- Aumenta la activación en los ganglios simpáticos y parasimpáticos que inervan al corazón
- Aumentan la activación en células neuroefectoras (músculo liso y corazón)
- Provoca en el corazón efectos similares a la activación vagal: cronotropismo, dromotropismo e inotropismo negativos y disminuye el G.C., bradicardia
- Incremento mínimo de la presión arterial –RVP-

Colinomiméticos de acción indirecta, efectos sistémicos: UNION NEUROMUSCULAR:

- A bajas concentraciones prolongan e intensifican las acciones de la acetilcolina
- A altas concentraciones provocan fibrilación de las fibras musculares
- Activación antidrómica de la neurona motora:
fasciculación de la unidad motora



Colinomiméticos de acción indirecta: usos clínicos:

GLAUCOMA: pilocarpina, metacolina, **carbacol**, **fisotigmina**, **demecario**, ecotiofato, isofluorato, adrenalina, bloqueadores beta-adrenérgicos e Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

AP. DIGESTIVO: ilio paralítico y megacolon congénito, esofagitis por reflujo – betanecol-

AP. URINARIO: retención urinaria postoperatoria postparto, vejiga neurogena, esofagitis por reflujo.

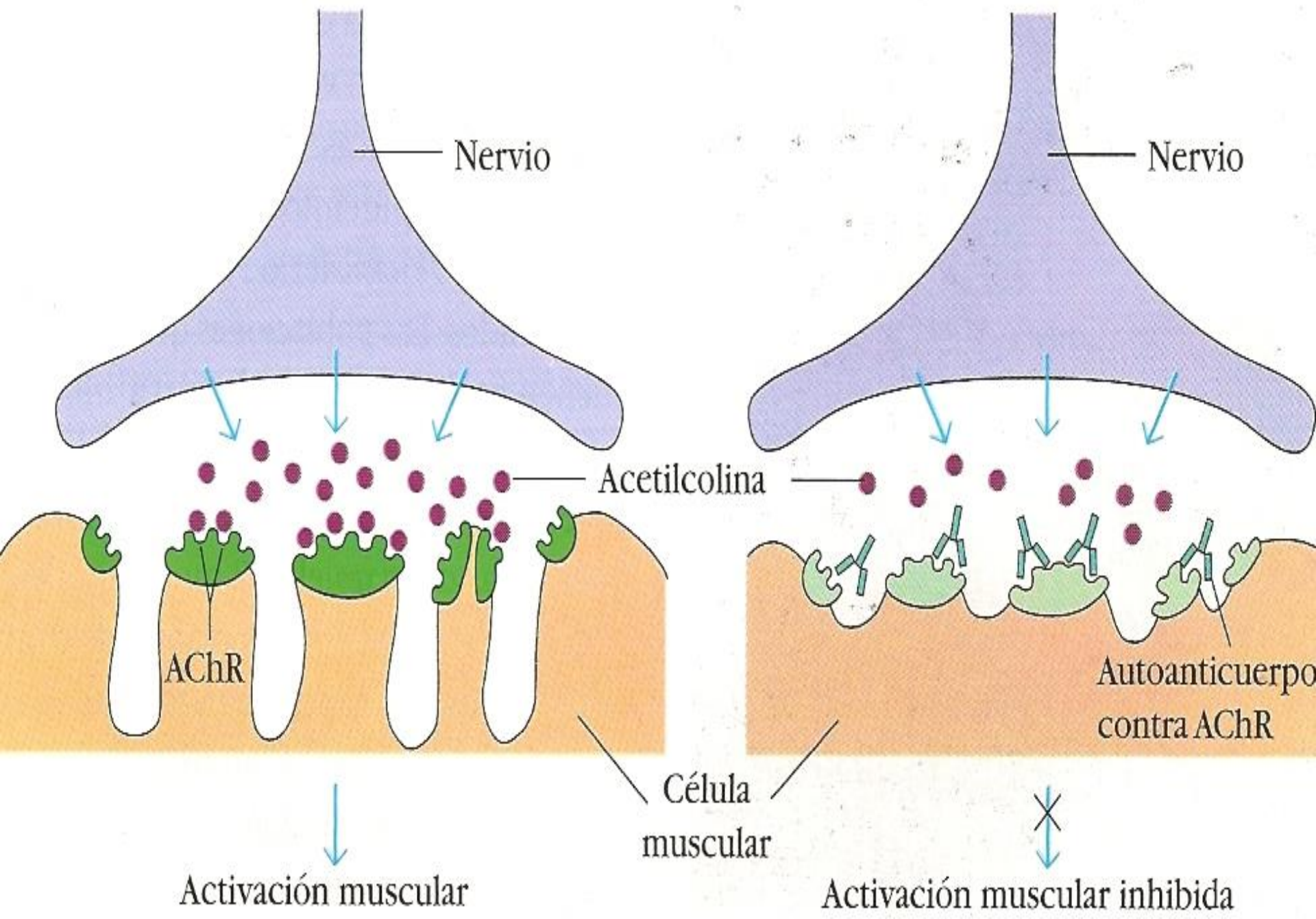
Colinomiméticos de acción indirecta,

usos clínicos:
UNION NEUROMUSCULAR: miastenia gravis.

CORAZÓN: taquicardia supraventricular paroxística.

Actualmente para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, se están investigando organosoforados como la: RIVASTIGMINA , TRACRINA

AUTOANTICUERPOS BLOQUEADORES (miastenia grave)



PARASIMPATICOMIMETICOS INDIRECTOS

Intoxicación con anticolinesterásicos (órganos fosforados y carbamatos)

Intensa miosis, dolor ocular,
Congestión conjuntival,
Reducción de la visión,
Espamo ciliar, dolor de las cejas
Rinorrea hiperemia de las vías
Respiratorias altas, opresión del
Tórax, sibilancias y roncus por
Broncoconstricción y secreciones
bronquiales

Náuseas, vómitos,
anorexia, cólicos y diarreas
Sudación, sialorrea,
Defecación y micción
involuntarias
Bradycardia, hipotensión

Fasciculaciones, parálisis
De músculos respiratorios
Convulsiones, coma.

SNC: NEUROTOXICIDAD,
DESMIENELIZACIÓN DE LOS NERVIOS
PERIFÉRICOS (sólo con órganos fosforados)

Toxicidad de los colinoceptores:

- a) Estimulantes muscarínicos de acción directa:
- ~~PILOCARPINA Y ESTERES DE LA COLINA~~: náuseas, vómito, diarrea, diaforesis, vasodilatación cutánea y constricción bronquial; los efectos se bloquean por ATROPINA
 - MICETISMO o intoxicación por hongos –venenosos-



Toxicidad de los colinoceptores:

- b) Estimulantes nicotínicos de acción directa:
 - INTOXICACIÓN AGUDA: la dosis es de 40 mg. de nicotina o una gota de líquido puro
 - EFECTOS:
 1. Acción estimulantes centrales: convulsiones, coma y paro respiratorio
 2. Depolarización de la placa terminal: depolarización por bloqueo y parálisis respiratoria
 3. Hipertensión y arritmias cardíacas

Toxicidad de los colinoceptores:

c) Intoxicación nicotínica crónica:

- ENFERMEDAD CORONARIA
- CANCER

d) Inhibidores de las colinesterasas:

- Intoxicación aguda: MIOSIS, SALIVACIÓN, DIAFORESIS, BRONCO-CONSTRICCIÓN, VÓMITO Y DIARREA. ALTERACIONES EN EL SNC, EFECTOS NICOTÍNICOS PERIFÉRICOS (BLOQUEO NEUROMUSCULAR DEPolarizante).
- Intoxicación crónica: DESMIELIZACIÓN AXÓNICA.

Fármacos antagonistas de los colinoceptores

Se dividen en muscarínicos y nicotínicos

Antinicotínicos: ANTAGONISTAS GANGLIONARES y ANTAGONISTAS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Antagonistas muscarínicos –parasimpaticolíticos- ATROPINA



Bibliografía

Katzung, B.G.; Farmacología Básica y Clínica; McGraw Hill; 13 Edición, 2016.

Goodman y Gilman; Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Medicamentosa, Vol. I; 10ª. Ed. Interamericana-McGraw Hill; México; 2003

Harvey, R. A. y Champe, P.C; FARMACOLOGÍA; McGraw Hill; México; 2004