



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE FARMACOLOGÍA MOLECULAR Y CLINICA**

APUNTES DE DOCENCIA:

ANTIDEPRESIVOS

CARRERA DE OBSTETRICIA

Prof. Miguel A. Morales S.

2003

GENERALIDADES

DIVISION DE LA DEPRESION MAYOR

DEPRESION ENDOGENA (MELANCOLICA)

40 - 60% DE HOSPITALIZADOS POR DEPRESION

SINTOMAS:

- DEPRESION CON VARIACION DIURNA DE HUMOR
- INSOMNIO, DESPERTAR TEMPRANO
- ANOREXIA, PERDIDA DE PESO
- PERDIDA DE INTERES
- AGITACION PSICOMOTORA, DOLOR MENTAL

DEPRESION REACTIVA (NO MELANCOLICA)

ES RESULTADO DE UN STRESS ESPECIFICO:

-DUELO, RECHAZO, CESANTIA, ENFERMEDAD, PERDIDA DE AUTOESTIMA

"EXTENSION O INTENSIFICACION DE LAS RESPUESTAS NORMALES A CIRCUNSTANCIAS ESTRESANTES"

- PACIENTES MAS JOVENES QUE LOS MELANCOLICOS
- NO EXHIBEN LAS 5 CARACTERISTICAS DE LA DEPR. ENDOGENA
- RESPONDEN MENOS A LOS ANTIDEPRESIVOS

DEPRESION ATIPICA

15 % DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR DEPRESION MAYOR

PACIENTES CON SINTOMAS OPUESTOS

- HIPERFAGIA, OBESIDAD
- HIPERSOMNIO
- EMPEORA AL ANOCHECER
- ANSIEDAD

CLASIFICACION DE FARMACOS ANTIDEPRESIVOS

PRIMERA GENERACIÓN:

- a) ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS: Imipramina, Clorimipramina, Desipramina, Amitriptilina, Nortriptilina, Doxepina.
- b) INHIBIDORES IRREVERSIBLES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAOs) : Iproniácida, Clorgilina, Pargilina, Fenelcina, Tranilcipromina, Deprenilo

SEGUNDA GENERACIÓN:

1)ISRS (INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA):
Fluvoxamina, Fluoxetina, Paroxetina, Citalopram, Sertralina, Reboxetina

2)ATÍPICOS:

- a) IRSN-5HT2: **Trazodona, Nefazodona.**
 - b) ISRN (INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA): **Maprotilina, Amoxapina**
 - c) BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES α_2 PRE-SINÁPTICOS Y HT-3 POSTSINÁPTICOS: **Mianserina, Mirtazapina**
 - d) IRSN (INHIBIDOR DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA y NORADRENALINA): **Venlafaxina**
 - d) IRDN (BLOQUEADOR DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT Y DOPAMINA):
Bupropión
 - e) IRSND (FITOFÁRMACO): Extracto de **Hypericum perforatum**
- 3) IMAO (INHIBIDORES REVERSIBLES DE LA MAO TIPO "A"):
Moclobemida,

ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

MECANISMOS DE ACCION

1. BLOQUEO RECAPTACION DE MONOAMINAS: NA y 5-HT
2. AUMENTO DE LA CONCENTRACION SINAPTICA DE NA y 5-HT
3. DESENSIBILIZACION GRADUAL DEL AUTORRECEPTOR α -2
4. DISMINUCION DEL N° Y SENSIBILIDAD DE β -ADRENERGICOS
5. AUMENTO GRADUAL Y SOSTENIDO DE LA TRANSMISION α -1
6. BLOQUEO DE RECEPTORES 5-HT_{1A}
INCREMENTO DE LA TRANSMISION SEROTONINERGICA.
DENSIDAD 5-HT_{1A} AUMENTA (hipocampo, corteza cerebral)

ACCIONES PSICOTROPICAS ADE TRICICLICOS

- RECUPERACION DEL HUMOR DEL PACIENTE DEPRIMIDO

RESPUESTAS AL TRATAMIENTO AGUDO:

- SUEÑO, CANSANCIO, TORPEZA E INSEGURIDAD AL CAMINAR

DESPUES DE ALGUNOS DIAS:

- DIFICULTAD DE CONCENTRACION, DE PENSAR

DESPUES DE DOS SEMANAS:

- SE COMIENZA A OBSERVAR EL EFECTO ANTIDEPRESIVO
- MEJORIA DE ANIMO Y DE TRASTORNOS DEL APETITO Y SUEÑO
- FIN DE IDEAS DE CULPA Y DE SUICIDIO
- ANSIOLITICO
- DESINHIBICION DE LA MOTRICIDAD

ACCIONES SOBRE EL SUEÑO

- TRICICLICOS + SEDANTE PROVOCAN SUEÑO
- LOS ADEs NO SON HIPNOTICOS
- ACORTAN LA FASE REM
- ALARGAN LA FASE 4
- PROVOCAN RESACA
- INDUCEN DESAPARICION DEL INSOMNIO

REACCIONES ADVERSAS A ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

- EFECTOS ANTIMUSCARINICOS

(amitriptilina > desipramina >> trazodona)

PERIFERICOS:

BOCA SECA, SABOR AMARGO, ESTREÑIMIENTO, MAREOS
TAQUICARDIA, VISION BORROSA, RETENCION URINARIA,
TRASTORNOS DE LA ACOMODACION VISUAL, CRISIS DE GLAUCOMA

CENTRALES:

DEBILIDAD, FATIGA, CONFUSION, DELIRIO
PROBLEMAS DE MEMORIA, CONCENTRACION (10%; 30% EN >50 AÑOS)

EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA SE ACENTUAN:
MAREOS, HIPOTENSION POSTURAL, ESTREÑIMIENTO,
RETRASO DE LA MICCION, EDEMA, TEMBLORES MUSCULARES.

- EFECTOS CARDIACOS

TAQUICARDIA SINUSAL, PROLONGACION DE SEGMENTOS PR, QRS, QT
(POR BLOQUEO MUSCARINICO, α -ADRENERGICO Y BLOQUEO DE LA
RECAPTACION DE NORADRENALINA).

- HEMODINAMICOS

HIPOTENSION ORTOSTATICA (BLOQUEO DE RECEPTORES α)
(5 A 24% DE LOS PACIENTES).

- SEDACION

POR BLOQUEO α_1 y H_1 (SNC)

- MANIFESTACIONES CENTRALES

AGITACION, INSOMNIO, TEMBLOR
(RESPUESTAS SIMPATICOMIMETICAS POR BLOQUEO DE LA RECAPTACION,
SON REVERTIDAS POR β -BLOQUEADORES)

- ACTIVIDAD SEXUAL ALTERADA

DISMINUCION DE LA LIBIDO, IMPOTENCIA, ANORGASMIA
EYACULACION RETARDADA, DOLOROSA

[- AUMENTO DE PESO POR EXCESIVA APETENCIA DE HIDRATOS DE CARBONO]
(BLOQUEO H₁)

INTERACCIONES DE ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

- POTENCIAN EL EFECTO DE:
ALCOHOL
SEDANTES
AMINAS BIOGENAS
MEDICAMENTOS ANTIPARKINSONIANOS
ANTIPSICOTICOS

METABOLISMO HEPATICO:

(-) NEUROLEPTICOS, ANTICONCEPTIVOS ORALES

(+) TABAQUISMO, BARBITURICOS, ANTICONVULSIVANTES

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, BIOTRANSFORMACIÓN Y ELIMINACIÓN.

1. Los ADE tricíclicos se absorben bastante bien por vía oral. Al principio se usan en varias dosis al día, pero sus vidas medias largas y sus límites amplios de concentraciones toleradas, permiten una transición gradual hacia la dosis única antes de dormir. Las dosis altas de los compuestos con fuerte componente colinérgica, disminuyen la actividad intestinal y el tiempo de vaciamiento gástrico, determinando la absorción mas lenta de éstos u otros fármacos.
2. Las concentraciones plasmáticas alcanzan su máximo entre 2 y 8 horas, pudiéndose retrasar hasta 12 h. Se pueden administrar via intramuscular (amitriptilina, clomipramina) a pacientes anoréxicos y gravemente deprimidos.
3. Se fijan con firmeza a proteínas plasmáticas
4. Se distribuyen con amplitud, Volumen de distribución: 10-50 L/kg.
5. Los ADE tricíclicos se oxidan por acción de las enzimas microsomales hepáticas, y después se conjugan con ácido glucurónico. Esto último extingue cualquier actividad biológica remanente en los metabolitos. La biotransformación de cualquiera de los compuestos derivados de **imipramina**, cuya vía principal llega hasta el producto activo **desipramina**, se produce principalmente por oxidación hasta metabolitos 2-hidroxi, que retienen cierta capacidad para bloquear la captación de aminas y pueden tener efectos depresores cardíacos. La **amitriptilina** y la **nortriptilina** que experimentan una oxidación 10-hidroxi, originan metabolitos menos tóxicos a nivel cardíaco, que retienen en parte sus propiedades bloqueadoras de la captación de aminas. Casi la mayor parte de los ADE tricíclicos, son eliminados despues de 7 a 10 días. La **trazodona**, tiene una

vida media de aprox. 6h. Los niños metabolizan los antidepresivos con mayor rapidez y los pacientes mayores de 60, con más lentitud que los adultos jóvenes.

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA FÍSICA

Tiende a desarrollarse alguna **tolerancia** a la sedación y a los efectos autonómicos con el empleo continuo de imipramina. Algunos pacientes manifiestan **dependencia física** a los ADE tricíclicos y después de su supresión repentina pueden observarse malestar, escalofríos, coriza y mialgias. No se reporta **tolerancia** después de años de uso a los efectos deseables de esta clase de fármacos.

TOXICIDAD DE ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

Defectos de la conducción, depresión miocárdica

(Generalmente fatales).

Disminución del umbral de convulsiones tónico-clónicas

Ictericia

Leucopenia

PATRON CARACTERISTICO DE INTOXICACION:

- FASE BREVE DE EXCITACION E INQUIETUD (MIOCLONIA OCASIONAL)
- CONVULSIONES TONICOCLONICAS O DISTONIA
- DEPRESION RESPIRATORIA, HIPOXIA
- DISMINUCION DE LOS REFLEJOS
- HIPOTERMIA
- HIPOTENSION

Con los ADE con propiedades antimuscarínicas intensas:

TAQUICARDIA, ARRITMIAS, MIDRIASIS, BOCHORNOS, MUCOSAS SECAS,
AUSENCIA DE RUIDOS INTESTINALES, RETENCION URINARIA

TRATAMIENTO DEL PACIENTE INTOXICADO CON ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

- PUEDE USARSE FENILHIDANTOINA, β -BLOQUEADORES Y LIDOCAINA
- DIAZEPAM (PARA EL CONTROL DE CONVULSIONES MIOCLONIA Y DISTONIA)
- DEBE SER TRATADO EN UNA UCI
- APOYO RESPIRATORIO APROPIADO
- SI ES NECESARIO, APOYO CARDIOVASCULAR
- LAVADO GASTRICO OPORTUNO
- ADMINISTRACION DE CARBON ACTIVADO
- CONTRAINDICADO ADMINISTRAR GLUCOSIDOS CARDIACOS, QUINIDINA O PROCAINAMIDA

ANTIDEPRESIVOS DE NUEVAS GENERACIONES

FLUOXETINA

Quizás el prototipo de lo que significaría esta nueva oleada de medicamentos fue la **fluoxetina**, inhibidor selectivo de la recaptura del neurotransmisor serotonina, capaz de impedir la recaptura del neurotransmisor una vez liberado por la neurona y de este modo aumentar su concentración en el espacio sináptico y transmitir una señal serotoninérgica mayor.

Recordemos que la serotonina es un antidepresivo natural del cerebro. Este aumento del neurotransmisor, por consecuencia de la acción de la fluoxetina, da inicio a una serie de modificaciones moleculares y fisiológicas que al cabo de un periodo no menor a diez días, da sus primeras evidencias de recuperación de la depresión.

La Fluoxetina fue introducida en 1987 y llegó rápidamente a ser el antidepresivo mas recetado en la historia. En Estados Unidos en 1995 sus ventas ascendieron a 1200 millones de dólares. El éxito de fluoxetina la llevó a ser denominada la "píldora de la felicidad" e incluso en sus estrategias de marketing se hablaba de que usándola se lograba una "personalidad premiada socialmente"; en círculos menos frívolos, fue considerada un avance notable en el tratamiento de la depresión. No obstante los estudios médicos y científicos no demostraban que fuera más efectiva que la Hierba de San Juan u otros medicamentos antidepresivos en el combate de la depresión.

Efectos adversos

El éxito de la fluoxetina se consideraba basado en que sólo un 17% de la gente que la usaba debía discontinuarla por sus experiencias negativas, comparado con el 31% de los pacientes que usaban tricíclicos. No obstante, la incidencia de 21% de náuseas, dolores de cabeza, 20%, ansiedad y nerviosismo 15%, insomnio 14%, diarrea, 12%, boca seca 9%, pérdida del apetito 9%, sudoración y temblores 8% la hace igualmente de cuidado. Sin duda un psiquiatra considerará de alta significancia la incidencia de estos efectos adversos, y no pocos concordarán que la verdadera incidencia puede ser incluso mas alta.

Fluoxetina y la función sexual

Hay estudios que han señalado que la fluoxetina induce disfunción sexual en un 34% de los pacientes, disminuyendo su líbido o surgiendo dificultades para el logro del orgasmo. Y es muy probable que el número de pacientes sea mayor, pero que les resulta desagradable reconocer este hecho o bien porque simplemente no desarrollan una vida sexual. También se ha encontrado que la fluoxetina está más asociada a la posibilidad que el paciente presente agitación y sensación de no descanso. Algunas personas han incluso experimentado arrebatos de violencia o de destrucción y la asociación de esta droga con intentos suicidas, permanece en la controversia.

PERFIL DEL ANTIDEPRESIVO DE USO MAS FRECUENTE: FLUOXETINA

METABOLISMO

La **fluoxetina** se N-desmetila hasta **norfluoxetina**, se excreta con lentitud y este metabolito conserva sus propiedades, compite también con otros compuestos por las oxidasas hepáticas, incrementando las concentraciones circulantes de otras sustancias, entre ellas, los ADE tricíclicos, mucho después de haber interrumpido la administración del fármaco original. Aunque la vida media de la fluoxetina es de aprox. 50 h, la de su producto N-desmetilado se prolonga de 3 a 4 veces, por lo que requiere varias semanas su eliminación.

EFFECTOS FARMACOLOGICOS

Sus efectos farmacológicos son muy semejantes a los de los tricíclicos, pero con menor efecto sobre el sistema cardiovascular.

REACCIONES ADVERSAS

Insomnio, nerviosismo, cefalea, sopor temblor, náuseas, diarreas, anorexia, sequedad bucal, bajo peso, anorgasmia, eyaculación retardada.

USOS: distimia, alteraciones del apetito, enfermedad obsesivo-compulsiva y crisis de pánico.

ANTIDEPRESIVOS POSTERIORES A LA FLUOXETINA

Surgen la **sertralina**, la **paroxetina**, que no difieren notablemente en cuanto a sus efectos adversos pero si tienen una mayor componente sedante, que las hace de preferencia en aquellos pacientes que sufren de ansiedad y de insomnio y el **citalopram**. La paroxetina resulta especialmente útil en casos de desórdenes obsesivo compulsivo (TOC) y en crisis de pánico. También pertenecen a este grupo, la **fluvoxamina** y la **Reboxetina**.

Antidepresivos atípicos

Entre los antidepresivos atípicos se hallan: la **trazodona** puede tener como efecto adverso un doloroso priapismo, o permanente erección del pene, muy dolorosa, aparte de muchos de los efectos adversos típicos de los tricíclicos. **El mas reciente, nefazodona**, es de mayor utilidad en casos de agitación, ansiedad e insomnio. Nefazodona tiene una menor incidencia de disfunción sexual y parece mas efectivo en reducir el riesgo de suicidio. No obstante en los estudios clínicos se ha observado que los efectos colaterales tienen una incidencia significativa: náusea (22%); somnolencia (25%), boca seca (26%) y dolores de cabeza (36%). Tiene una vida media corta (2-4h), de manera que deben usarse varias dosis al día.

Hay otros antidepresivos que caben en la misma clasificación, **bupropión**, y **venlafaxina**.

BUPROPION

Es conocido como antidepresivo “atípico”, una de sus características es producir menos disfunción sexual, como ha quedado de manifiesto en estudios clínicos (J Clin. Psychopharmacology 1983, 44, 163-169). Esto lo hace una opción adecuada si la disfunción sexual es preocupante.

Es levemente más epileptogénica (produce convulsiones) que otros antidepresivos, con una incidencia de 0,4%, esto es, en 4 sujetos de cada 1000. Esto hace que el bupropión esté contraindicado en pacientes que hayan experimentado las siguientes situaciones: 1) Convulsiones o TEC previo; 2) Tumor en el cerebro, 3) Cualquier medicamento que disminuya el umbral de convulsiones, por ejemplo antipsicóticos, otros antidepresivos o el retiro brusco de benzodiacepinas.

Efectos adversos comunes: temblor (21,1%), mareos (22,3%), incremento en la transpiración (22,3%), náusea (22,9%), pérdida de peso (23,2%), dolor de cabeza/migraña (25,7%), estreñimiento (26,0%), boca seca (27,6%) y agitación (31,9%) (Dan Egli, 2001).

VENLAFAXINA

La venlafaxina, es muy parecido a un compuesto contenido en los chocolates, la feniletilamina, que tiene también un suave efecto antidepresivo, y que ha sido denominado responsable del "efecto amoroso" de los chocolates. Es probable que la feniletilamina eleve los niveles de endorfinas en el cerebro, generando esta sensación placentera que sentimos al comer chocolates.

Mecanismo de acción de Venlafaxina

La venlafaxina actúa mas bien como un tricíclico en cuanto a sus mecanismos de acción impidiendo la recaptación de serotonina y de noradrenalina. Produce los efectos antidepresivos de los tricíclicos sin producir muchos de sus efectos adversos. También se ha visto que resulta útil en casi la mitad de los pacientes que son resistentes a otros tratamientos, algo no visto con otro antidepresivo.

Efectos adversos

Alrededor de 37% de los pacientes, esto es, casi 40 de cada 100 pacientes, reportan severas náuseas y 1 de cada 5, experimentan boca seca, somnolencia y confusión. También pueden ocurrir perturbaciones del sueño. Personas hipertensas no deben utilizar la venlafaxina puesto que produce alzas de la presión arterial. En el lado positivo, no parece potenciar los efectos de tranquilizantes o del alcohol.

Modo de uso

Debe usarse tres veces al día debido a su corta vida media y asegurarse una provisión de al menos dos semanas para evitar síntomas de privación o serios rebotes de ansiedad o depresión.

MIRTAZAPINA

Es un fármaco tetracíclico, análogo a la Mianserina; también es un inhibidor mixto pues bloquea al receptor alfa-2 presináptico y de este modo aumenta la liberación de 5-HT y NA. Es también antagonista del receptor 5-HT₃ postsináptico.

Tiene baja incidencia de insomnio y náusea. Los efectos adversos mas frecuentes son: somnolencia, aumento del apetito y de peso (Abed y Cooper, 1999). También se ha señalado que puede producir edema e hipertensión (Jensen JB, 1999).

ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA MONOAMINO-OXIDASA (IMAOs)

FUNCIÓN DE LA MAO: desaminación oxidativa de AMINAS BIOGENAS (Serotonina, catecolaminas) y AMINAS SIMPATICOMIMETICAS (Tiramina, bencilamina)

IMAOs,

(sólo por vía oral, efecto 5 a 10 días)

Se inactivan principalmente por acetilación, lo que puede intensificar su acción en pacientes “acetiladores lentos”.

PRIMERA GENERACION O IRREVERSIBLES:

MAO "A" y MAO "B" IPRONIAZIDA, CLORGILINA

SEGUNDA GENERACION O REVERSIBLES:

MAO "A" MOCLOBEMIDA (en menor medida anti MAO "B")

EFFECTOS DE LOS IMAOs

- AUMENTO DE : 5-HT, NA, DA, ADRENALINA

(ESTOS EFECTOS NO SE MANTIENEN EN EL TRATAMIENTO CRONICO)

- DISMINUCION DE LA SENSIBILIDAD Y/O DENSIDAD β , α_2 Y 5HT

- INHIBICION DE SISTEMAS ENZIMATICOS MICROSOMALES

- ALTERACION DEL METABOLISMO HEPATICO

REACCIONES TOXICAS POR IMAOs

SOBREDOSIFICACION

- AGITACION
- ALUCINACIONES
- HIPERREFLEXIA
- HIPERPIREXIA
- CONVULSIONES
- HIPOTENSION /HIPERTENSION
- HEPATOTOXICIDAD

POR ESTIMULACION EXCESIVA DEL SNC

- TEMBLORES
- INSOMNIO
- HIPERHIDROSIS
- AGITACION

- ALUCINACIONES
- CONFUSION
- CONVULSIONES
- HIPOTENSION ORTOSTATICA
- MAREO
- VERTIGO

EFFECTOS ADVERSOS DE MOCLOBEMIDA:

Insomnio, inquietud, fatiga, cefalea, palpitaciones, náuseas, vértigo, pero no altera la función sexual, tampoco modifica el peso corporal ni la función cardíaca (Retamal, 1998).

INTERACCIONES

Prolongan o intensifican los efectos de:

analgésicos

anestésicos generales

sedantes

antihistamínicos

etanol

Con levodopa producen agitación, hipertensión.

El efecto de las anfetaminas se potencia

El uso de tricíclicos determina aparición de fiebre, excitación central e hipertensión.

INTERACCIÓN CON TIRAMINA, AMINA SIMPÁTICA

Con ciertos alimentos que contienen tiramina, los IMAos pueden desencadenar una crisis hipertensiva severa: Quesos, cerveza, vino, café, chocolate, hígado de pollo etc. A consecuencia de la inhibición de la MAO, la tiramina y otras aminas de los alimentos o producidas por las bacterias en el intestino, escapan a la deaminación oxidativa en el hígado y otros órganos, y descargan las catecolaminas presentes en cantidades supranormales en las terminaciones nerviosas y la médula suprarrenal. Tanto al paciente que utiliza estos medicamentos como a sus parientes, se les debe entregar una lista de los alimentos que aquel debe evitar, y advertirle de no tomar ningún medicamento sin consultar al médico.

En este sentido, la moclobemida es un inhibidor selectivo de la MAO "A", que además de su reversibilidad, tiene eficacia clínica y mucho menor capacidad para potenciar las propiedades presoras de la tiramina.

RESUMEN DE ANTIDEPRESIVOS DE ULTIMA GENERACIÓN

Venlafaxina-HCl
Sertralina-HCl
Fluvoxamina-maleato
Paroxetina
Citalopram-HBr

Bupropión-HCl
Mianserina
Maprotilina
Mirtazepina
Nefazodona-HCl
Moclobemida

Menor incidencia de efectos adversos, mejorías al cabo de 7-10 días, menos incidencia de disfunción sexual, problemas gastrointestinales (diarrea, dispepsia, constipación, náuseas, vómito) e insomnio.

BIBLIOGRAFÍA:

Abed RT y Cooper M. Mirtazepine causing hyperphagia
Br. J. Psychiatry, 1999, 174:181

Dan Egli. Psicofarmacología para Psicólogos clínicos, En: Fundamentos de Psicología Clínica, Editor: Salvatore Cullari, Prentice Hall, México, 2001, pp 305-330.

Jensen JB, Edema tendency, dyspnea ad hypertension in the treatment with mirtazepine
Ugeskr Laeger, 1999, 161(18): 2699).

Retamal P. Depresión, Guías para el paciente y la familia. Editorial Universitaria, Santiago de Chile, 1998.

Hardman J., Limbird L., Molinoff P., Ruddon R., Goodman A. Goodman & Gilman Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica. Novena Edicion, Mac Graw-Hill Interamericana. Mexico, 1996.