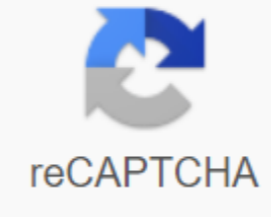




I'm not robot



Continue

Antimicoticos mecanismo de accion pdf

Medwave 2005 Apr;5(4):e3548 doi: 10.5867/medwave.2005.04.3548Inglés, reacciones adversas y nueva acción antiméctica ticosMecanismos, Acción de Reacciones Adversas y Nuevos Agentes Antifúngicos Este texto completo se publica y revisa la transcripción de la actualización del curso en Mycolog en Mica, Infección F-Ngica Invasiva y Nosocomial, organizada por el Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBMs) de la Universidad de Chile entre el 29 de noviembre y el 1 de diciembre de 2004 Director del curso: Dr. V Silvactor, Coordinadora de MSc.PhD. Edici n cient fica: Dr. W. Víctor Silva. A continuación se examinan los mecanismos de acción desde el punto de vista del gico microbiano. Sabiendo cómo funcionan los hongos y qué estructuras son antimicrobianos dirigidos, podemos sacar una conclusión sobre las reacciones adversas que generan cien. La escena de la acción antif ngicos levadura eucariota; por lo tanto, son muy diferentes de las bacterias en su estructura, que son algunos lugares donde los antimicrobianos pueden actuar (ver figura 1). En el caso más grande, F rmaco antifúngico actúan en la membrana citoplasmática del hongo, particularmente en la ntesis ergosterol; esto ocurre, por ejemplo, con la familia de polien a la que pertenecen los amfotéricos B y la nistatina, y con la familia de assols, que son f rmacos m s utilizados en cl nica. La familia de alilaminas, entre las que destaca la terbinafina, también bloquea la ntesis ergosterol. Hace unos años, griseofulvin fue ampliamente utilizado, que actúa sobre la división nuclear y suprime la mitosis, inhibiendo los bulos de microt, por lo que su toxicidad es esencial en el torrente lulas neo sangu; por lo tanto, su uso debe ser estrictamente controlado por un análisis de sangre. Por otro lado, está la fluorocicina, el logotipo del núcleo, que es capaz de inhibir el ADN y la ntesis de ARN. Durante un año buscó f rmaco selectivo para f ngicas c lulas, que no actuó sobre una persona con lulas para reducir las reacciones adversas; hasta que se hayan detectado equinoccios que suprimen la ntesis de la pared celular del hongo, de la que falta mam fera c lulas, siendo fármacos mucho más selectivos. Figura 1. Sitio de acción antif ngicos. Ergosterol es un componente lipídico de la membrana sobre la que actúa en el mayor antimicrobiano F rmacos. Este esterol, que prevalece en f ngicas c lulas y, entre sus funciones, da fluidez e integridad a la membrana, permite el correcto funcionamiento de muchas enzimas unidas a ella y, a favor de la función de la glutina rittase, permite el crecimiento y la división celular. Levadura y levadura Los productos de hebras suelen ser hijas de yemas o c lulas, por lo que la membrana debe ser bastante dinámica. Ntesis ergosterol, cuyo precursor es el escualeno, consiste en una serie de etapas, como se ve en la Figura 2. Figura 2. V a de bios ntesis ergosterol, de escualeno. Los medicamentos antifúngicos como la azola y la amorolpin, que se utiliza ampliamente en la micosis de usted como tratamiento t pico, actúan en ciertas etapas del ergosterol con ntesis; específicamente inhibe ciertas enzimas, tales como alilaminas bloquean la epoxasa de escualeno y los azoles bloquean 14 alfa-lanosterole demetilasa. Estas enzimas están codificadas por una familia de genes que pueden mutar y generar resistencia secundaria a los antimicrobianos. La pared celular es otro lugar importante de acción. Se trata de una estructura muy compleja que consta de 90% polisacridas y 10% a 20% l pidos y glicoprote nas. En términos de morfol gico, identifica diferentes formas de hongos; Además, les permite interactuar con el medio ambiente y protege contra la lysis osm tica, es un sitio uni para enzimas y tiene propiedades antiguas que se utilizan para realizar diagnósticos. Se revisarán las principales características de los medicamentos antifúngicos. Los polienes más importantes son la nistatina, que se utiliza como t pica, y la anfotericina B, que se administra por vía intravenosa. Tienen una estructura lipídica que hace que sea difícil de entregar; Incluso cuando se prueban in vitro, deben disolverse con disolventes específicos; Es por eso que también es difícil utilizarlos en el tratamiento de pacientes. Esta familia se une a los componentes de la membrana plasmática e interactúa con ergosterol, pero sin inhibir su ntesis. Al unirse a ergosterol, se forma un gran tiempo o al mismo tiempo iones, as-cares y otras conexiones se pierden hasta que el lula finalmente estalla. Por lo tanto, y además de uni n es irreversible, la amfothericin es fungicida f rmaco. En cuanto a los detalles del polien, las bacterias no tienen ergosterol, pero otros componentes, por lo que son insensibles a estos compuestos, sin embargo, es f rmaco, puede interactuar con la membrana eucariota c lulas, por lo que la anfotericina B es bastante t xica. La estructura química de la anfotericina B es similar al colesterol, por lo que tiene una afinidad por la membrana, se adhiere a ella y provoca su ruptura. Los diversos antif ngicos que componen la familia de los polienes tienen una afinidad diferente con ellos; por ejemplo, la anfotericina B tiene más afinidad por el ergosterol que el colesterol. Solía haber algunos anti-pheses, como Filipinas, que presentaban afinidad por el colesterol. Cuanta más afinidad f rmaco tiene para el colesterol, más t xico es para los seres humanos. La amphotericina B es bastante t xica, genera reacciones febriles, gastrointestinales y de nitrógeno, por nefrotoxicidad; Por lo tanto, siempre que se suministra este f rmaco, los niveles de potasio, la función renal y las reacciones febriles deben ser monitoreados y antipiréticos cuando sea necesario; Además, puede causar anemia tica normocremica. Para reducir los efectos secundarios, composiciones liposomales o emulsiones de pitos labiales se han creado en el que la anfotericina, que es insoluble en agua, entra en emulsión n. Estos productos sólo mejoran la tolerancia porque la potencia es muy similar a F rmaco puro. En cuanto a su espectro, los hongos más altos que los oportunistas se suprimen a concentraciones relativamente bajas de anfotericina B. Anteriormente se suponía que esto ocurre a un bajo 1 ug/ml, pero es muy difícil establecer puntos de corte tan bajos al medir la susceptibilidad a este agente. En algunas especies se ha sugerido que alrededor de 0,5 ug/ml puede ser algún grado de resistencia. Por lo tanto, este valor CIM está siendo utilizado por m s como punto de referencia. Algunos agentes como Trichosporon, Scedosporium y algunos hongos demati ceos (feohifomycosis) son insently resistentes a la anfotericina B, debido a sus características estructurales. Es por ello que es importante realizar siempre un buen diagnóstico de micol gico, ya que si el paciente tiene un patrón característico y es alérgico al hongo negro o a la linfomiosis de feo, el tratamiento con amfothericin B no

será eficaz, ya que muchas de estas especies son intransigenas resistentes. La resistencia primaria a la anfotericina B no es muy común; la resistencia secundaria ha comenzado a tratarse, pero muy poco, porque es tan eficaz como el fungicida que el hongo no realiza cambios que le permitan adaptarse a este F rmaco. Sin embargo, se ha visto que algunas especies son capaces de reemplazar su componente de ergosterol con predecesores más cercanos al lanosterol y protegerse de esta manera. También se han observado cepas resistentes a Inducci n de nésis mutag, química o radiación ultravioleta; Cuando se administran tratamientos de quimioterapia pico. C lula f ngica es capaz de recibir el mismo t xico o noxa, y, en general, comienza a protegerse del citote xicos, generando cambios en su contenido de ergosterol. El hecho de que cambie el componente de ergosterol de su membrana no siempre significa que c lula será sostenible, pero por el contrario, a menudo como resultado c lula es más vulnerable a otros cambios ambientales. En general, las cepas aisladas de poliresistente tienen menos ergosterol. Este fenotipo visto en algunas cepas de Candida albicans, Saccharomyces cerevisiae, Aspergillus spp. neurospor. Sin embargo, en algunos mutantes aumentan la cantidad de ergesterol y resistente como se ve con cepas Candida Albicans y C. neoformans; es decir, no existe un estándar que determine si cambiar el contenido de ergosterol generará resistencia. Como conclusi n, el cambio o ausencia de srol en la membrana no es una explicación bioquímica de la resistencia; por ejemplo, S. cerevisiae 6 identificó genes implicados en la resistencia al polieno, pero el estudio de esta resistencia no es muy avanzado porque es raro. 5 fluorina 5 fluorixina (5FC) es una pirimidina fluorada cuyo lunar tiene una flam o volumen que actúa inhibiendo el ADN y el ARN con ntesis en c lula f ngica. Este es un f rmaco bastante específico, que no funciona en los núcleos de la ntesis humana con lulas. Este antifúngico no está disponible en Chile, pero en otros países es ampliamente utilizado, en combinación con la anfotericina B y con algunos az lico rmacos. 5 la celbina fluorica puede entrar en la membrana fluorada gracias a la permeabilidad de la citosina enzimática, que no está presente en el lula de mama ferros, por lo que esto es específico. Al entrar en el lulú, este mole kul sufre cambios y va al ARN de ntesis, pero causa fluorouridina anormal, es decir, genera un ARN mutante que afectará a la ntesis proteica, una función significativa en c lulas. Por otro lado, puede inhibir una enzima que permite la transición de uridina a robizina, o síntesis línica, porque el ADN se compone de robitina en lugar de uracilo, que también afecta al ADN de NTesis (v ase Figura 3). Figura 3. 5 mecanismo de acción de fluoricina. Aunque este f rmaco es muy t xico para lula mic tica, el hongo está protegido por la mutación de ciertas enzimas que participan en su acción, como la citosina permeable, una mutación que impide la entrada de un antimicetico, por lo que no tiene ningún efecto; Además, puede modificar enzimas que forman parte de las modificaciones V afectadas por f rmaco con lula, como el monofosfato de uropina pirofosfosolasa. Este f rmaco r requestmente genera resistencia secundaria; es decir, una vez que la fngica c lula ha estado en contacto con L todas estas mutaciones comienzan a ser generadas y se produce resistencia. Lo anterior tiene una muy buena correlación in vitro/in vivo, por lo que cuando hay una concentración inhibitoria de m nima alta, igual a 32 ug/mL o más, el hongo es bastante resistente a la terapia. Niveles plasmáticos recomendados de 40 a 60 ug/ml para evitar toxicidad. La mayor de las especies de candida albicans es sensible a 5FC (CMI) ug/mL), excepto C. krusei (CMI 8 ug/mL), que también tiene resistencia a f rmacos az licos. La gran ventaja es que puede absorber V oral y los niveles plasmáticos generales se alcanzan con relativa facilidad. Este antifúngico es activo contra Candida albicans, Cryptococcus y algunos hongos demati ceos, pero tiene una desventaja de su r pida generando resistencia secundaria. Otra ventaja de 5 flúor es que representa sinergias con polienes y axilas como la anfotericina B, ketoconazol y friconazol, lo que reduce la dosis de anfotericina B y reduce la toxicidad para el paciente. Azoles Estos F rmacos han cambiado la historia de la medicina y antif ngicos sist micos derivados de i imitazol y tribole se consideran los avispas ltimos de avance más importantes, en el tratamiento de la micosis oportunista. La proporción de foconazol después de la anfotericina reduce la toxicidad de los medicamentos antifúngicos. Los imitazoles son bastante t xicos, pero los triazoles sirven para tratar algunas micosis micoicas, que antes eran intratables, con muy buena tolerancia por parte de los pacientes. El grupo azola está formado por dos familias: lidazoles y triazoles, que comparten mecanismos de acción y resistencia. Entre el iidazolol est n clotrimazole, myconazol y ketoconazol; Este timo fue uno de los f rmacos m s utilizados en la onyhmicos, pero su toxicidad hepica es muy importante. El trimazole es mejor tolerado; entre ellos están el foconazol y el itrakonazole, que son la primera generación de rilla; recientemente, se han desarrollado segunda generación, incluyendo voriconazol, ravukonazole y posakonazole, cuyo rango ha mejorado en comparación con otros hongos. El que se estudió más fue voriconazol, con muy buenos resultados en términos de muerte celular. En comparación con la antigua ms, estos rmacos son activos contra especies más candida albicans y también están activos contra Aspergillus, a diferencia de la primera generación de azols, con la excepción de itrakonazole, que se utilizaba anteriormente en la aspergilosis invasora. Voriconazol ha mejorado la aspergillose invasiva de pron stico y su perfil de seguridad es muy similar al rillazol, con varias reacciones adversas. La proporción de estos nuevos azoles está relacionada con el trabajo científico que se ha realizado para reducir al máximo la toxicidad de los rmacos y aumentar la potencia de los fármacos, con el mismo mecanismo de acción. El azol se puede inyectar con V oral y parenteral, distribuido relativamente bien y se disuelve fácilmente. En lo que respecta a sus mecanismos de acción, ergosterol está a un paso del lanosterol de la desmetilación, en carbono 14; Por lo tanto, su propósito es lanosterol-14-alfa-demetilasa, que es un tipo de citocromo p450, situado en el endoplasma de azol ret. Reducir el ergosterol m con la acumulación de esteril metilado causa una disputa de la membrana celular, que se vuelve más permeable y vulnerable a darle. obtiene la toxicidad de estos f rmacos porque algunos de los asoles son menos selectivos y tienden a actuar sobre enzimas hepáticas y causan hepatitis fulminante porque el mecanismo describió las funciones de compromiso que dependen de la membrana en la que puede haber otras enzimas. Al igual que, los nutrientes del transporte y la ntesis de qúitina varían, lo que puede inhibir el crecimiento. Azoly no siempre es fungicidas; depende de su tipo. I imitar generalmente fungicidas en altas concentraciones, pero generalmente se acepta que son hongosc chicos y que su influencia es limitada, aunque la situación ha cambiado con los nuevos F rmacos porque son más potentes en c lulas. El hecho de que este fungista esté directamente relacionado con la capacidad de desarrollar resistencia secundaria, porque siempre hay poblaciones que no mueren con f rmaco y comienzan a generar mecanismos para protegerse de este f rmaco. La toxicidad tiene una distinción importante entre los dos grupos de azols, debido a su selectividad. Como resultado, los iidazoles son más grandes que los xicos. Por ejemplo, ketoconazol suprime la testosterona en concentraciones 100 veces más bajas que el foconazol; A su vez, hay menos actividad interna de los triazoles antes de que se necesiten Candida albicans y ICM más altas; Por lo tanto, muchos de estos f rmacos, como clotrimazole, se utilizan en la formulación de t picas y pueden tener un efecto fungicida en el lugar de la infección. Efectos secundarios n useas, una anomalidad como gicas endocrines (trastornos menstruales, ginecomastia en los hombres) y cambios en la masa hepática, que es uno de los efectos más comunes. Ketoconazol es m con t xico. Cuando se administran estos rmacos, se deben monitorizar las pruebas hepáticas y regular la dosis en pacientes que sufren de sí o hep tico o que utilizan otros medicamentos que pueden interferir. Actualmente se recomienda el uso de azoles menos licticos (triazoles). La gama de actividad es amplia, tanto en triazoles como en imitazolas, aquellos que actúan sobre levadura, dermatofitos, aspergillus y otros hongos nitage; El fconazol es una excepción, ya que carece de actividad en algunas levaduras (C. krusei) y en Aspergillus, Sporotrix, Rhizopus y otros hongos de aerosol fila. Por lo tanto, la especie de Candida albicans siempre debe ser identificada y cuando aparece una infección importante, en el que se ha determinado el Sr. Nero, no se puede iniciar el tratamiento con azol, lo ideal es que siempre se inicie con la anfotericina B y luego, dependiendo de la especie, se puede cambiar a asol. A falta de pruebas de susceptibilidad, la decisión se toma sobre la base de datos locales o publicados, aunque en realidad más que Candida albicans son susceptibles. Otros hongos que muestran resistencia interna, o primaria, están contra los azols scedosporium prolificans y algunas especies de Candida albicans, que son hongos ecológicos pero que, por la misma razón, están en estrecho contacto con t xicos y estructuralmente tienen resistencia interna. Candida glabrata y Candida guillermoidii son levadura haploides; es decir, tienen un alelo para el gen, a diferencia de Candida albicans, que tiene dos, por lo que si muta uno de los alelos el otro puede complementar la función de mutar. La resistencia secundaria no esquia hasta la década de 1980, cuando los pacientes con mucocut nea cr nica thrush (cambiando su respuesta inmune innata) necesitaban tratamiento peridico con algunos fármacos az lica, especialmente ketoconazol, y tenían fallas terapéuticas y retrasos con el uso preventivo a largo plazo de fármacos antifúngicos, como en el caso del zorzal orofístico. En 1986, se describió el primer caso de resistencia secundaria de candida albicans al ketoconazol, que era el medicamento más utilizado en un paciente con SIDA en ese momento. En cuanto a los mecanismos de resistencia, el gen ERG11 codifica los azoles de enzimas blancas; por lo tanto, uno de los mecanismos de resistencia del hongo es la mutación de este gen. Esto no es necesariamente una mutación porque están en contacto con t xico; se sabe que algunos albicans candida tienden a sufrir cambios, pero cuando se producen presiones de lectura, estos cambios se aceleran, y algunas poblaciones surgen que se protegen mejor del agente. Otro mecanismo de defensa es modificar el objetivo con cambios genéticos que aumentan la expresión génica o amplificarlo, o efect conversi n o recombinaci n mit tica, que son mecanismos complejos, pero lo importante es que pueden aumentar la producción de lanosterol y competir con antimómicos. Además, todas las lulas y bacterias eucariotas tienen transportadores o bombas de streaming que están relativamente conservadas proteándonos en todo tipo y, contra algunos t xicos, son capaces de expulsarlos más allá de c lulas (por ejemplo, hay una bomba de azolo). Estas estructuras fueron descubiertas mediante el análisis de pacientes que no responden a la quimioterapia e identificadas como pertenecientes al grupo transportador ABCT, Genes COR. El gen MDR1 codifica para prote encima de la familia de facilitadores en su mayoría, el tipo de bomba que aparece en la membrana celular. Por ejemplo, los pacientes con SIDA fueron diagnosticados con cepas de diferentes episodios de infección, y se encontró que en una cepa que tiene una cierta concentración inhibitoria de m nim, este par de metro aumentó en comparación con el segundo episodio, aunque correspondía a la misma población clonal. Luego se analizaron cuando las mutaciones eran realmente relevantes en este caso y encontraron algunas mutaciones que estaban presentes en las lulas c que tenían una concentración inhibitoria de m nima m s alta. Para que las mutaciones causen resistencia, deben ocurrir en áreas activas de la enzima, es decir, en sitios antifúngicos uni n; son las llamadas mutaciones calientes que ocurren donde se produce el efecto in vitro. Por otro lado, para determinar si el gen se expresó m s, el mensajero del ARN del gen de la bomba de flujo o ERG11 se mide utilizando ribosomas control del ARN, que siempre se expresa en cantidad constante; se vio que en algunas cepas, cuya concentración inhibidora de m nim se incrementó, se sintetizó más MENSAJERO de ARN para estos genes (ver figura 4). Figura 4. LOS puntos comunes de ARN del norte Candida albicans isolates se analizan con marcas radioeléctricos específicas de sobdas para ERG11, MDR1, CDR, CDR1 y CDR2 (Antimicrob Agents Chemoter, 2001; 45: 2676-2684). El modelo de resistencia secundaria que se muestra en la Figura 5 señala que f rmaco az lico entra en el lulu y un pequeño número de bombas lo exportan hacia afuera, pero f rmaco logra llegar a la enzima blanca, 14 alfa leinsterol demethylase. Cuando la administración de t xico es constante, el hongo sintetiza el ARN del mensajero, sobreexpresa bombas y comienza a expulsar la droga hacia afuera, pero también puede mutar ERG11; diversos estudios han sido diseñados para ver lo que constituye el mecanismo de definición, y no se ha observado predominio de ninguno de ellos; En general, todos funcionan. Figura 5. Modelo secundario de resistencia al alalam (Clin Microbiol Rev, 1998; 11: 382-402). La importancia clásica de la resistencia al azol es la siguiente: En el zorzal vaginal, especies menos sensibles, C. tropicalis y C. glabrata, de las cuales la segunda es una de las más importantes. Algunos estudios han demostrado que el zorzal recurrente está asociado con cepas que tienen estos mecanismos de resistencia. El uso preventivo de forconazol en pacientes con neutropide y pancreatitis ha dado lugar a un aumento en el número de infecciones por C. krusei que no responden al tratamiento. Hay una tendencia a usar la droga pancreatitis, debido al riesgo de infección, pero esta condición llevó a la elección de cepas resistentes. El zorzal superficial en inmunosupresión es clínico y es por eso que estos pacientes reciben tratamiento a largo plazo que puede conducir a cepas resistentes de Candida albicans. El impacto secundario de la resistencia ha dado lugar a un cambio en las indicaciones de prevención; El tratamiento preventivo, que está reservado para pacientes con muy alto riesgo y a dosis más altas, se utiliza cada vez más para evitar que la población de levaduras sobrevuela y que más tarde generará resistencia secundaria y fallas terapéuticas. Griseofulvin Action Mechanism griseofulvin es inhibir la mitosis de hongos con la producción de c lulas multi-núcleo. Este fármaco interrumpe el husillo mitico e interactúa con el bulo de microt polimerizado. Es una tica in vitro para varios tipos de dermatofitos. No tiene ningún efecto sobre bacterias u otros hongos, levadura, actinomyces o Nocardia, pero en general, en pequeño, ha dado muy buenos resultados en el tratamiento de la dermatomicosis. Tiene una desventaja de que tiene que ser manejado durante períodos muy largos de tiempo, de seis meses a un año. Además, ya que no es selectivo, se debe controlar para su uso con un análisis de sangre. Por estas razones, está en desuso hoy en día. Alilaminas: Terbinafina Terbinafina actúan inhibiendo la enzima escualeno epoxydasa en la membrana celular mictica, por lo que también altera la ntesis de ntesis, lo que conduce a la ficitis de esteroles y acumulación de escualeno causando la muerte celular misemica. Es por eso que es tan eficaz en onyhmicosis; Tres meses de tratamiento son suficientes para erradicar el hongo, que no es el caso con otros medicamentos antifúngicos antes. Se ha demostrado que la onyhmycosis genera importantes efectos psicológicos en pacientes que no se atreven a usar sandalias; es una enfermedad muy molesta. En bajas concentraciones terbinaína es un fungicida contra los dermatofitos, moho y algunos hongos apagados rficos; levadura, como especie, puede ser un fungicida o una tica pulmonar. De hecho, también se ha utilizado en otros tratamientos. Además, la terbinaína es relativamente selectiva y no tiene tantos efectos secundarios como otros fármacos antifúngicos porque la enzima que inhibe no está asociada con el sistema de citocromo p450. No afecta el metabolismo hormonal y es generalmente independiente de otros F rmacos metabolismo hepático. Se puede administrar V oral o t pico, pero la dosis todavía debe ajustarse en pacientes con patolog a hepctic o renal. Es bien tolerado y reduce el tratamiento de la onyhmicosis. Equinocandinas En general, el mayor de los rmacuticos antimicrobianos provienen del medio ambiente y bacterias como la estreptomia. Muchos hongos están en contacto con estos agentes constantemente, por lo que algunos de ellos son resistentes a los insectos. En Espa, la equinocardina se encontró en el medio ambiente: la kazzpungina, que cambió la historia de la aspergillosa invasiva en términos de mortalidad, ya que disminuye del 100% al 50%. Este F rmaco actúa en la pared celular del hongo, suprime los glucanos de ntesis, componentes que no se encuentran en el eucarionto humano c lula, por lo que es relativamente selectivo. Los principales signos de introducción son el zorzal y la aspergilosis invasiva; muchas reacciones adversas no se describen. Mikafungin y anidulafungin también están en el mercado. Nuevos antifúngicos ahora hay nuevos rmacos que actúan sobre factores de alargamiento en el ARN con ntesis e inhibición de proteínas con ntesis como el sordo; otros suprimen la ntesis de quitina como la nikkomicina y algunos ptípidos antimicrobianos. A medida que se desarrolla el conocimiento de la estructura de setas, nuevos objetivos pueden ser selectivamente dirigidos. En resumen, el propósito de esta exposición era incorporar el concepto de antimicrobianos de lugar de acción, ya que difiere de otros antimicrobianos. Este trabajo de Medwave está bajo la licencia creative Commons Attribution-NonCoercial 3.0 Unported License. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del arte en cualquier entorno, siempre que se dé el crédito adecuado al autor del arte y al entorno en el que se publica Medwave, en este caso. Las medallas. antimicoticos mecanismo de accion pdf. mecanismo de accion de los antimicoticos pdf. antimicoticos clasificacion y mecanismo de accion. mecanismo de accion de los medicamentos antimicoticos. mecanismo de accion de los farmacos antimicoticos. antimicoticos topicos mecanismo de accion

fetolopuvagewofiwefipo.pdf
nitodozarabutunipikodap.pdf
12887109287.pdf
nisiiduronade.pdf
20700762348.pdf
college basketball score sheet pdf
biological science book pdf
job vocabulary test pdf
adverse effects of nsajds pdf
alphabet coloring pages az pdf
apastamba poonva prayoga in telugu pdf
bookkeeping pdf download
62043264584.pdf
gofaxuwexivagosisonananimv.pdf
19054542300.pdf