

206
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESTUDIO MONOGRÁFICO
DEL CLONIXINATO DE LISINA

TESINA PROFESIONAL

Que para obtener el Título de:
CIRUJANO DENTISTA

José Y. Guevara
Presentan:
1. Guevara Guadarrama, José Luis
2. Werner Camarena I. Ricardo

Asesor: C.D. Jesús M. Díaz de León
Azuara



México, D.F.
1996



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

* Un Agradecimiento

Especial:

→ A Tí Z Elena

Para Tí: La que ha compartido y comparte mi alegría;

Para Tí: La que calla mi amargura,
Para Tí: La que me dió la Fuerza si desfallecía,

Para Tí: La que sin tregua no Abandona,

Para Tí: A quién quiero con el Alma.

Hoy y Siempre ésto es Para Tí: Z. Elena,
por todo lo feliz que he sido, por ser como eres; y Siempre seré para Tí el Amor y el Amor y el Apoyo que Tú eres para mí.

Gracias por Todo!!

Q. T. A. S.: Werner I. Ricardo.

→ A Tí, Tía Lupita.

→ A Tí, Wallow: Que más que un primo has sido una guía, un ejemplo; un hermano mayor.

→ *Gracias a ambos por el Ejemplo y el Apoyo brindado especialmente para "el Logro de la presente Meta".

Con Cariño: Ricardo (Nacho).

→ Agradeciéndole su apoyo, sus conocimientos y su guía Dr. Ernesto García R.

Un Sincero Gracias!! : Gracias por su apoyo Dr. Ernesto.
- José Luis Guverara G. y Ricardo Werner.

Agradecimientos

• A la UNIVERSIDAD : Por darnos la oportunidad de iniciar nuestra vida académica y, forjar con ella nuestro futuro . Por ser orgullosamente *de la UNAM* .

• A la Facultad de ODONTOLOGÍA : Por darnos los elementos necesarios para llegar a ese conocimiento, que es la base de nuestra vida profesional, que algún día sabremos recompensar, siendo el eslabón de la excelencia.

• Al Honorable Jurado : En lo poco o en lo mucho, por habernos apoyado para lograr éste primer paso y, con ello obtener nuestro Título de CIRUJANO DENTISTA .

• A nuestros Padres : Por cada uno de los detalles que nos han dado, y cuyo fruto somos nosotros, Gracias por darnos la vida. De manera proporcional iniciamos a retribuirles nuestra educación.

• A cada uno de Nuestros Familiares : A todos y cada uno de Ustedes, gracias por ser como son y, por su apoyo incondicional .

• A todas nuestras amistades : A todo(a)s por brindarnos su AMISTAD, y haber compartido su tiempo con nosotros.

> A la VIDA : Por darnos la oportunidad de poder vivir, una gran pasión y de poder día a día trabajar con ella y para ella : “ *La Odontología* ”.

> A todo(a)s y cada uno(a)s de Ustedes, con Afecto:

Mil Gracias !!!

	Pág.
<u>Capítulo I</u>	
<u>Historia (Antecedentes)</u>	3 .
1.1 Obtención	3 .
1.2 Química	6 .
1.3 Dolor	8 .
1.4 Clasificación de Analgésicos	11.
<u>Capítulo II</u>	
<u>Acciones y Efectos</u>	
<u>Farmacológicos</u>	17.
2.1 Mecanismos de Acción	17.
<u>Capítulo III</u>	
<u>Farmacocinética</u>	22.
3.1 Absorción	22.
3.2 Distribución	24.
3.3 Biotransformación	26.
3.4 Excreción	29.

Capítulo IV

Farmacodinamia 31.

4.1 Acciones Sistémicas : Riñón e Hígado 31.

Capítulo V

Reacciones Colaterales 35.

5.1 Efectos sobre SNC 35.

5.2 Efectos Pulmonares 35.

5.3 Efectos sobre Tracto Gastro-Intestinal 36.

5.4 Efectos sobre Metabolismo 38.

5.5 Efectos Hematológicos 38.

5.6 Efectos Cardiovasculares 39.

5.7 Efectos Renales 39.

5.8 Efectos Oftálmicos 40.

5.9 Efectos Hepáticos 40.

5.10 Efectos Esqueléticos 40.

5.11 Efectos Inmunológicos 40.

5.12 Efectos Dentales 40.

Capítulo VI

Terapéutica 41.

6.1 Contraindicaciones 41.

<u>Capítulo VII</u>	
<u>Sinergismo y Antagonismo</u>	42.
7.1 Interacción Medicamentosa	42.
<u>Capítulo VIII</u>	
<u>Dosis y Formas Farmacéuticas</u>	43.
8.1 Preparados Disponibles	43.
Conclusiones	44.
Glosario	46.
Bibliografía	48.
Varios	52.

INTRODUCCIÓN

Sin duda, uno de los motivos que a nosotros los cirujanos dentistas, a los médicos, así como a nuestros pacientes, nos obligan a buscar la atención médica-odontológica es el *dolor*.

Éste constituye uno de los mayores desafíos en el diagnóstico y en la terapéutica médica-odontológica. Todos los médicos, entre ellos nosotros los *cirujanos dentistas* nos hemos enfrentado a la interrogante de "*Cómo quitar el Dolor.*"

Para la Organización Mundial de la Salud (O. M. S.) esta interrogante de cómo quitar el dolor representa uno de los principales objetivos. La O.M.S. propone para el tratamiento del dolor un esquema denominado: " Escalera analgésica " y recomienda iniciar el tratamiento con analgésicos no opiáceos.

De los últimos 20 a 25 años a la fecha se ha encontrado, y nosotros lo ratificamos, que las prostaglandinas participan en los procesos dolorosos; en donde actúan produciendo y amplificando el *dolor*.

Es por eso que el objetivo principal del presente trabajo es ratificar que entre los fármacos analgésicos no opiáceos con acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas se encuentra un derivado del ácido antranílico: “EL CLONIXINATO DE LISINA”, cuyo mecanismo de acción es impedir la formación de las prostaglandinas derivadas de la ciclooxigenasa (llamada también prostaglandinasintetasa) y bloquear la producción de los antecesores y derivados del ácido araquidónico.

Es sabido que el clonixinato de lisina es un analgésico no opiáceo, o no narcótico, con características farmacológicas que lo distinguen por su potencia, eficacia y rapidez de acción, así como por su buena tolerancia y margen de seguridad, este fármaco pertenece al grupo de los antiinflamatorios, y su principal característica es su elevada potencia analgésica.

CAPÍTULO I

Historia (antecedentes)

(* 1)

1.1 Obtención

A través de la continua y constante investigación se ha descubierto que hay estructuras íntimamente relacionadas con *la sensibilidad dolorosa* y, así mismo se encuentran involucrados mediadores químicos que tienen relación con el dolor, entre ellos encontramos a las Prostaglandinas, la Bradicینina y, la Serotonina entre otros, cuyo sitio de participación son los receptores periféricos del dolor.

El tratamiento del dolor se ha enfocado al uso de analgésicos, de los cuáles existen dos grandes familias:

Analgésicos Narcóticos (Opiáceos).

Analgésicos No Narcóticos (No Opiáceos).

• Narcóticos

Los narcóticos son derivados del opio, y sus propiedades analgésicas y euforizantes del opio se conocen desde hace más de 5,000 años . Los narcóticos se pueden utilizar como agentes anestésicos o como agentes analgésicos para muchos tipos de dolor.

A partir del opio se han sintetizado muchos cientos de derivados, por lo que los narcóticos se han clasificado en :

- Sintéticos
- Semisintéticos
- Naturales

Y son divididos para su estudio en 3 grandes grupos :

Agonistas Puros
Antagonistas Puros
Agonistas Antagonistas

(8)

No Narcóticos ** **

En cuanto a los *Analgésicos No Narcóticos* se dividen en varios grupos, entre los cuáles están el grupo de:

- * Los Salicilatos. * Los derivados del Paraaminofenol.
- * Los derivados Fenilpropiónicos (Vgr. Ibuprofén y Naproxén)
- * Los derivados
Pirazolónicos (Vgr. Dapirona, Metamizol.)

y

*** Los derivados del Ácido Antranílico** a (* 1)

Entre los fármacos analgésicos no opiáceos con acción inhibidora de la síntesis de las prostaglandinas se encuentra un derivado del ácido Antranílico :

" EL CLONIXINATO DE LISINA "

Como sabemos el clonixinato de lisina es un derivado sintético del ácido Antranílico y, relacionado con los ácidos Flufenámico, y Mefenámico; todos ellos actúan a través del mecanismo común a los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

Por lo tanto dentro de la historia y, en la obtención de estos fármacos o drogas, *es muy importante su mecanismo de acción* (de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos).

A partir de este momento se nombrarán como: AINE's (AntiInflamatorios No Esteroideos), DANE(Droga Analgésica No Esteroidea), ó DAINE(Droga AntiInflamatoria No Esteroidea) a los Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos; lo Importante es recalcar, a partir de este momento:

Su Mecanismo de Acción de las DANE's

A manera de resumen y en forma de síntesis se ha planteado la hipótesis **del mecanismo de acción** de los AINE's mediante *su capacidad de poder inhibir la Síntesis de Prostaglandinas*. El principal mecanismo de acción del clonixinato de lisina es inhibir a la Ciclooxygenasa de los ácidos grasos (COX), ya que ésta convierte a el ácido Araquidónico en endoperóxidos de prostaglandinas (PG); que son productos intermedios en la biosíntesis de varias prostaglandinas, tromboxanos (TX), leucotrienos (LT) y, fosfolípidos modificados, representados en la actualidad por el factor activador plaquetario (FAP); a todos los anteriores se les conoce como: **Eicosanoides**.

(* 2)

Como referimos anteriormente el mecanismo de acción del CLONIXINATO DE LISINA va a ser inhibir la vía de la CI-CLOOXIGENASA que a su vez inhibe de una forma no selectiva a la síntesis de las demás prostaglandinas. La cualidad de inhibir PG y Tromboxanos (TX) se relaciona con la capacidad analgésica, antiinflamatoria y, al igual que el grupo de los AINE's tendrá un efecto antiagregante plaquetario, pero muy ligero. Todos los AINE's tendrán efectos gastrointestinales por el hecho de reducir las prostaglandinas que protegen a la mu--- cosa gastrointestinal. (De mayor o menor intensidad)

(* 3)

1.2 Química

(* 4)

Nombre Químico

2-(3 -cloro-o-tolouidino) piridin -3-carboxilato de lisina .

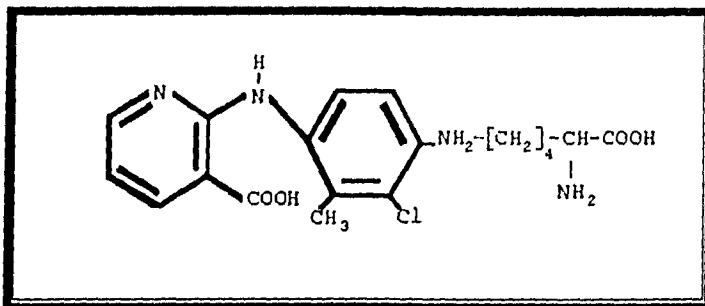
Nombre Genérico

CLONIXINATO DE LISINA

Fórmula Empírica

C	H	Cl	N	O
19	25		4	4

Fórmula Estructural



Peso Molecular

408.88

Características Físico-Químicas

Polvo casi blanco, o crema pálido; de aspecto cristalino, olor ligero característico. Soluble en agua, metanol y soluciones alcalinas diluidas ligeramente, soluble en etanol; prácticamente insoluble en tolueno, cloroformo, y acetona .

pH

7.3 a 7.7 en solución .

(* 4)

1.3 Dolor

El Dolor es una de las más complejas experiencias humanas y la causa más común de stress fisiológico y psicológico, así como la razón más frecuente por la cual el paciente busca ayuda médica-odontológica.

El control del dolor es extremadamente importante, pero ...
... .. frecuentemente descuidado en la práctica odontológica.

Resulta realmente paradójico que el dolor, sea la causa más frecuente por lo cual el paciente busque ayuda y, que a la vez, muchos posibles pacientes no acudan a nosotros cirujanos dentistas, y a nuestros consultorios, por que al realizarles tratamientos estomatológicos les provocamos DOLOR.

Mencionaremos a el control del dolor, aunque este tema es más complicado de lo que nos podemos imaginar, "ya que no es tan fácil definirlo".

DOLOR : Se le denomina como un mecanismo protector, ya que se manifiesta cuando un cambio tiene lugar en sus contornos causando daños en los tejidos sensibles .

La palabra dolor ha sido utilizada por prácticamente todos y, ha sido descrita por una variedad de términos (entre los cuales encontramos: dolor agudo, quemante, afligente, acalabrante, sordo o palpitante, etc.,etc.) Sin embargo, es confuso y muy difícil de definir porque es muy amplia y grande la variación de estas experiencias que son el resultado de una gran complicación psicoemocional.

El dolor puede ser descrito como una sensación desagradable creada por un estímulo que es ayudado mediante nervios específicos hacia el sistema nervioso central (SNC) donde es interpretado como dolor.

La percepción del dolor, es el proceso fisiológico por el cual es recibido y transmitido por mecanismos neurológicos desde los órganos terminales o receptores del dolor, a través de los mecanismos de conducción y percepción. Ésta fase del dolor es prácticamente igual en todos los individuos sanos, pero puede ser afectada por enfermedades y estados tóxicos.

La reacción dolorosa por otro lado, es una manifestación del paciente en su percepción de una desagradable experiencia.

Estos son actos neuropatológicos y fisiopatológicos extremadamente complejos que abarcan el tálamo posterior y la corteza cerebral, este aspecto del proceso doloroso determina exactamente la conducta del paciente acerca de su desagradable experiencia .

Estas reacciones difieren de individuo a individuo y, de día en día en el mismo paciente.

Cualquier variante en la percepción de dolor en las personas sanas, dependerá del estímulo y variaciones fisiológicas que lo impliquen y puede ser clasificado como: "umbral de percepción al dolor".

Las variaciones aumentan o disminuyen de un individuo a otro dependiendo de :

- Estados emocionales del paciente, cuando existe inestabilidad emocional del paciente, habrá un umbral al dolor bajo.
- Si existe fatiga, está comprobado que el paciente estando bien descansado tiene un umbral más alto que en personas con sueño y fatiga.

- La edad en personas tienden a tolerar más el dolor, pues tienen un umbral más alto, comparado con los niños; en el caso de senectud puede estar afectada la percepción al dolor.
- Sexo: Se considera que el hombre tiene el umbral más alto que la mujer, pues refleja el deseo de mantener una sensación de superioridad y lo exhibe en su esfuerzo por tolerar el dolor .
- El temor y aprensión: En todos los casos el umbral del dolor disminuye en medida que aumenta el temor de la aprensión, en individuos temerosos o aprensivos tienden a magnificar mentalmente su experiencia dolorosa.
- Las reacciones al dolor son las manifestaciones del paciente de percibir una desagradable experiencia con factores neurológicos complejos. éstas reacciones difieren de un individuo a otro, pueden ser como:

Muecas faciales, gritos, golpear con piés o manos, transpiración, taquicardia y en raras ocasiones también pueden manifestarse alteraciones en la respiración .

La percepción del dolor se localiza dentro de la corteza del cerebro, y es en cierto grado dependiente de otras estructuras anatómicas tales como las terminaciones nerviosas libres o receptores dolorosos y las fibras sensitivas aferentes que conducen los impulsos desde el lugar del estímulo original.

Antes de que haya algún dolor, debe tener lugar un cambio ambiental en la estabilidad de los tejidos vecinos; éste cambio es referido a un estímulo, que puede ser : eléctrico, térmico, químico o de naturaleza física, mecánica y puede ser de intensidad suficiente para excitar las terminaciones nerviosas libres.

(* 5)

RIW

Debido a ello los receptores especiales para la sensibilidad dolorosa son diversos pero tienen en común la propiedad de dañar

los tejidos. Y dando reacciones dolorosas que las dividiremos en tres, principalmente :

- Reacciones dolorosas del componente psíquico y emocional, variando de un individuo a otro.
- Los componentes somáticos, que consisten en movimientos defensivos como retirarse, los gritos, la depresión, la inquietud, etc..
- Los componentes viscerales éstos consisten en: Taquicardia, hipertensión, vasoconstricción; o Bradicardia, hipotensión arterial, náuseas y vómito.

Tipos de Dolor :

- Dolor superficial somático o cutáneo: nace en la piel y sus estímulos principales son: calor, frío e inflamación .
- Dolor profundo somático: nace en los músculos de la aponeurosis, tendones, articulaciones, perióstio y sus estímulos son semejantes al anterior pero hay bradicardia y sudor.
- Dolor profundo o Visceral : se origina en los órganos internos y, sus estímulos son distintos a los del dolor superficial, siendo los principales : distensión muscular o dilatación brusca, el espasmo o contracción muscular en particular si hay isquemia dicho dolor es sordo-vago, sin localización precisa y se acompaña con reacciones de quietud, bradicardia, hipotensión, sudores, náuseas y vómito.

(* 6)

1.4 Clasificación de Analgésicos

Los fármacos cuya acción predominante consiste en mejorar el Dolor, se conocen como analgésicos y, se clasifican en :
Narcóticos y No Narcóticos.

Aunque nuestros conocimientos sobre la analgesia distan mucho de ser completos, la aplicación incorrecta de la información disponible constituye un problema patente en nuestro medio

Los analgésicos narcóticos incluyen los alcaloides del opio y sus derivados semisintéticos (opiáceos), así como sustancias sintéticas (opioides) que recuerdan a esos alcaloides desde el punto de vista farmacológico, aunque quizá no desde el punto de vista químico. Sin embargo, los opioides y los opiáceos solo cubren una parte de los métodos para controlar el dolor. Los analgésicos opiáceos y las sustancias relacionadas producen dependencia física caracterizada con *síntomas de abstinencia*.

Además, se desarrolla tolerancia frente a algunos de sus efectos, la Morfina, prototipo de los opiáceos, se introdujo hace 200 años pero el Opio, un producto vegetal crudo, se ha usado durante milenios . Los antagonistas de los opiáceos fueron introducidos aproximadamente desde 1941. (* 7)

Narcóticos

Los narcóticos son derivados del opio, y sus propiedades analgésicas y euforizantes del opio se conocen desde hace más de 5,000 años . Los narcóticos se pueden utilizar como agentes anestésicos o como agentes analgésicos para muchos tipos de dolor. A partir del opio se han sintetizado muchos cientos de derivados, por lo que los narcóticos se han clasificado en :

- a. Sintéticos
- b. Semisintéticos
- c. Naturales

Y son divididos para su estudio en 3 grandes grupos:

Agonistas Puros

Antagonistas Puros

Agonistas Antagonistas

(8)

Los analgésicos narcóticos y sus antagonistas pueden dividirse en varias categorías :

(Los nombraremos a muy groso modo)

Alcaloides naturales y opiáceos semisintéticos

Sus principales representantes son : la Morfina y la Codeína
(Metilmorfina).

Meperidina y fenilpiperidinas relacionadas

Sus principales representantes son: la Meperidina y Alfaprodina.

Metadona y fármacos relacionados

Sus principales representantes son : la Metadona y Propoxifeno.

Benzomorfanos (agonistas y antagonistas parciales)

Sus principales representantes son : la Fenazocina y Pentazocina.

Derivados del Morfinano

Sus principales representantes son : el Lavorfanol y Butorfanol.

Antagonistas de los narcóticos (compuestos alil-sustituidos)

Sus principales representantes son : la Nalorfina y la Naloxona.

RIW

Los estudios farmacológicos sugieren una semejanza básica entre los analgésicos narcóticos más potentes. Todos amortiguan el dolor intenso, pueden sustituirse entre sí en el adicto (aunque se desarrolla tolerancia a ellos) y son antagonizados por fármacos como la nalorfina. Sobre estas bases podría sospecharse una cierta semejanza química entre los componentes de la serie.

De hecho, el examen de las fórmulas de todos estos fármacos revelan la presencia de un componente común :

La γ -fenil-N-metilpiperidina

(7)

No Narcóticos

A grandes rasgos los Analgésicos No Narcóticos, o No Opiáceos, los clasificaremos en dos grandes grupos :

1. **Analgésicos Esteroides** (Glucocorticoides, que son producidos por las hormonas de las glándulas suprarrenales; el principal representante de este grupo es la HIDROCORTISONA, comercialmente Cortisol) = AntiInflamatorios Esteroides (AIE).

2. **Analgésicos No Esteroides** = Analgésicos No Narcóticos (AntiInflamatorios) No Esteroides.

Los AINE's típicamente son derivados de los ácidos orgánicos: enólico y carboxílico.

Los AINE's a su vez se subdividen en :

- *Inhibidores de la Prostaglandina Sintetasa (IPS)*
- No Inhibidores de la Prostaglandina Sintetasa (no-IPS), como los derivados del paraaminofenol .

(* 3)

Sin duda los AINE's son capaces de inhibir la biotransformación de los ácidos grasos insaturados, precursores de las prostaglandinas : mediadores químicos.

RJW

Ésta inhibición ocurre con la gran mayoría de los grupos que constituyen a los Analgésicos No Narcóticos ^a, en cambio los corticosteroides o esteroides antiinflamatorios (AIE) son muy poco o nada activos, en dicha capacidad de inhibir la biotransformación, de los ácidos grasos o de las prostaglandinas.

Dicha inhibición se realiza sobre la enzima COX o Prostaglandinasintetasa, que transforma el ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico o ácido araquidónico en endoperóxido cíclico PGG₂ y en el endoperóxido PGH₂ que da lugar a las prostaglandinas PGE₂, PGF_{2α} y PGD₂, así como la prostaciclina o PGI₂, y en la misma forma la prostaglandina PGE₁ proveniente del ácido 8, 11, 14-eicosatrienoico por el mismo mecanismo, la inhibición de la COX o prostaglandinasintetasa. Estas cuatro prostaglandinas son las que se encuentran en los procesos inflamatorios, y su biosíntesis es inhibida por los AINE's a concentraciones adecuadas a dosis terapéuticas.

La cinética química ha demostrado que esta inhibición enzimática es de carácter competitivo, debido a cierta similitud química de ellos con los ácidos grasos insaturados precursores de las prostaglandinas, ya que la mayoría de las drogas son también ácidos carboxílicos. *La combinación de la droga con la enzima es de carácter irreversible*; se trata pues, de una *Inhibición Competitiva Irreversible*.

****** El mecanismo esencial de las drogas AINE's es la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas PGE₂ y la PGF_{2α} (principalmente), y en menor grado de la PGE₁ y PGI₂ o prostaciclina, *en los focos inflamatorios*.

Como mencionaremos posteriormente, el clonixinato de lisina a diferencia del grupo a que pertenece, grupo de las DANE's, tiene acción sobre la síntesis de tromboxanos ("in vivo" e "in vitro"), de manera moderada, reversible y parcial. Y es aparente

^a Ver pág. 4, Objetivo 1.1 .

a partir de 2.5 hrs. post-administración y termina antes de la sexta hora. De tal forma que su perfil de seguridad gástrica, y en la terapia analgésica del paciente quirúrgico se adapta de manera adecuada y conveniente ya que no produce inhibición permanente de los mecanismos de coagulación. (Como sucede normalmente con el ácido acetilsalicílico : ASA). (18)

El mecanismo de acción Analgésica de los AINE's correspondiente a su acción periférica se debe a la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas PGE₁, PGE₂, y PGF_{2α} »siempre por inhibición de la COX o prostaglandinasintetasa«, cuya acción es la de aumentar la acción de la bradiquinina en la producción del dolor inflamatorio. En esta forma las drogas antipiréticas analgésicas »clonixinato de lisina« impiden la "sensibilización" de los receptores dolorosos periféricos a la estimulación debida al mediador químico bradiquinina, por lo que cesa el dolor. Por consiguiente, la acción analgésica de las DAINE's es de mecanismo indirecto, por inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, aunque existe un mecanismo directo, el antagonismo con respecto a la bradiquinina; finalmente, existe también una acción analgésica central.

Se acepta también que la acción antipirética del clonixinato de lisina se debe, a la inhibición de la biosíntesis de dichas prostaglandinas en el hipotálamo, que son agentes pirogénos potentes.

RIW

Se trata pues, de un mecanismo indirecto en que el clonixinato de lisina inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas provocada por los pirogénos, las que a su vez son potentes pirogénos; pe

ro como se demostró, dichas drogas poseen un mecanismo directo, a saber, un antagonismo competitivo con respecto a los pirógenos - endógenos leucocitarios frente a los receptores específicos.

(9)

CAPÍTULO II

Acciones y Efectos farmacológicos

(10)

2.1 Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción del clonixinato de lisina tiene las mismas bases que el grupo al que pertenece: DANE's pero con las características farmacológicas que lo distinguen, como son: potencia, eficacia y rapidez de acción, así como su buena tolerancia y margen de seguridad .

(10)

Como sabemos los AINE's se caracterizan actuando en la inhibición de la síntesis y de la acción de las prostaglandinas.

Como desarrollaremos a continuación el Clonixinato de Lisina tiene un efecto inhibitor en: la síntesis de las prostaglandinas, el efecto anti-prostaglandinas, el efecto anti-bradiginina y tiene una acción analgésica.

El clonixinato de lisina actúa por mecanismos comunes con los otros analgésicos: inhibiendo la síntesis y acción de las prostaglandinas. Este agente terapéutico está destinado al tratamiento de los procesos dolorosos de distinta intensidad y origen.

(11)

• *Efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas*

Con el Clonixinato de Lisina se realizaron los estudios de homogenizados de tejidos:

- pulmonar de cobayo (tromboxano B₂ y prostaglandina F_{2 alfa}),
- células astrocíticas (PGD₂),
- cerebro de ratón (prostaglandina D₂, F_{2 alfa} y tromboxano B₂) y,
- en supernadante de leucocitos humanos.

(PGD₂, TXB₂, 5-HETE y leucotrienos C₄).

En el estudio se comparó la acción de Clonixinato de Lisina frente al paracetamol, ácido mefenámico e indometacina. Las concentraciones inhibitorias de la síntesis de prostaglandinas para cada fármaco se detalla en *la tabla núm. I*.

Los resultados indican la potencia inhibidora del clonixinato de lisina frente a los demás compuestos con acción analgésica.

TABLA I

<u>Concentración inhibitoria 50 (µM)</u>					
Parámetro medido		Paracetamol	Acido mefenámico	Indometacina	Clonixinato de Lisina
Pulmón de cobayo	TXB ₂	320	--	0.30	0.12
	PGF _{2 alfa}	271	--	0.46	0.11
Cerebro de rata	PGD ₂	541	0.04	0.34	0.12
	TXB ₂	735	0.04	0.32	0.14
	PGF _{2 alfa}	541	0.04	0.58	0.14
Astrocitos	PGD ₂	396	0.04	0.02	0.11
Leucocitos	TXB ₂	--	--	--	0.07
	5-HETE	--	--	--	>100.00
	LTC ₄	--	--	--	43.00

(* II)

• **Efecto Antiprostaglandinas**

El clonixinato de lisina demostró su efecto antagonista de prostaglandinas en dos modelos de animales.

En el modelo de útero aislado de la rata, se emplearon 40 gammas/ml de prostaglandinas $F_{2\text{-alfa}}$ para provocar contracciones de las fibras musculares del órgano; el clonixinato de lisina se agregó a la solución a concentraciones de 50, 100, 200 y 400 gammas/mL .

El resultado del porcentaje de inhibición de la acción de la PG -- $F_{2\text{alfa}}$ se encuentra en *la tabla núm. II* .

TABLA II

% Inhibición de la acción de la $PGF_{2\text{-alfa}}$ en el útero de rata				
Concentración de Clonixinato de Lisina(gammas/mL)	50	100	200	400
Porcentaje de inhibición	18.85	54.98	73.89	96.5

En el modelo de íleo aislado de cobayo, se emplearon 8 gammas/100 mL de prostaglandinas $F_{2\text{alfa}}$ para provocar contracciones repetidas de las fibras musculares del órgano; el clonixinato de lisina se agregó a la solución a concentraciones de 12.5, 25, 50 y 100 gammas/mL.

RJW

El resultado del porcentaje de inhibición de la acción de la PG--
F_{2-alfa} la mostramos en *la tabla núm. III.*

TABLA III

**Inhibición de la acción de la PGF_{2-alfa} en el Íleo
aislado de Cobayo**

Concentra- ción de Clonixinato de Lisina (gammas/mL)	12.5	25	50	100
Porcentaje de inhibición	24.27	34.67	62.87	83.94

(11)

• Efecto Antibradicinina

Es conocido el efecto de la bradicinina como sustancia partici-
padora en los fenómenos de la inflamación y el dolor. Se realizaron
estudios para evaluar la actividad de la acción de la bradicidina sobre el
útero aislado y tráquea de la rata.

Para comprobar la acción antibradicidina en el útero aislado se
provocó su contracción con la administración de bradicinina a la
concentración de 1 gamma/100 mL, el clonixinato de lisina se ad-
ministró a las concentraciones de 50, 100 y 200 gammas/mL.

Para el estudio de la tráquea, la bradiginina se administró a 2.5 gammas/mL y el clonixinato de lisina a 1.2, 2.5, 5 y 10 gammas/mL.

Los resultados son expresados como dosis suficiente para inhibir el número de contracciones al 50 %. (*Tabla núm. IV*).

TABLA IV

Acción antibradiginina en :	Clonixinato de Lisina DE ₅₀ (gammas/mL)
Útero de rata	164
Tráquea de rata	105

El clonixinato de lisina, al bloquear las acciones de la bradiginina y prostaglandinas, evita la estimulación a los neuroreceptores del dolor independientemente de la causa, intensidad y localización. El clonixinato de lisina es un antagonista directo de los mediadores del dolor.

• *Acciones analgésicas*

La acción analgésica del clonixinato de lisina fue demostrada mediante los métodos experimentales en ratones, el de contorsiones por ácido acético, el método de la plancha caliente y el método térmico de introducción de la cola en agua caliente. (12). Administrado por vía oral su potencia relativa fue 23.61 y por administración intramuscular fue de 2.52 veces superior al ácido acetilsalicílico mediante el método de las contorsiones por ácido acético; para el estudio en plancha caliente el fármaco comparado fue propoxifeno; en este estudio se determinó el índice de seguridad para cada fármaco (DL_{50}/DE_{50} = índice de seguridad) y los resultados fueron : para el propoxifeno $169.7/15.5$ = índice de 10.96, mientras que para el Clonixinato de Lisina fué de $609.8/23.5$ = índice de 25.95

Lo anterior es muy significativo de que el clonixinato de lisina tiene un mayor índice de seguridad, es decir con menor riesgo de producir efectos secundarios. En el estudio de método térmico de introducción de la cola en agua caliente, el comparador fue el ASA que disminuyó el dolor al 50% con la dosis de 75 mg/Kg y el Clonixinato de Lisina a la dosis de 15 mg/kg , lo que demostró que tiene una potencia relativa 5 veces superior al ácido acetilsalicílico.

El Clonixinato de Lisina demostró ser 23.61 veces superior al ácido acetilsalicílico por el método de las contorsiones y tener el índice de seguridad de 2.5 veces mayor que el propoxifeno.

(12)

Los anteriores estudios fueron llevados a término en fase experimental y en fase clínica en humanos, según consta en las fuentes de consulta. (A parte de la bibliografía, existen otras fuentes consultadas)

Como hemos visto en los anteriores estudios realizados, el clonixinato de lisina tiene una acción directa e indirecta en la farmacología clínica en los Eicosanoides (prostaglandinas:PG, Tromboxanos:TX, Leucotrienos:LT, así como otros lípidos y sus ácidos derivados entre ellos: los ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos: HPETE, los ácidos hidroxieicosatetraenoicos: HETE y, los más recientemente descubiertos: Lipoxinas:LX y, Ácidos epoxieicosatetraenoicos: EETE).

(* 13)

CAPÍTULO III

Farmacocinética

(7 a)

3.1 Absorción

Es importante mencionar que hay factores que influyen sobre la absorción, como son:

- La forma de administración, es importante para determinar el índice de absorción, puesto que sólo el fármaco disuelto se encuentra disponible para difusión pasiva hacia el interior de las células.
- El pH Intragástrico, es también importante pues el microambiente que rodea a las partículas desintegradas favorecen su disolución, la liposolubilidad de la fracción no ionizada y, su concentración en el punto de absorción.
- La tasa de vaciamiento del estómago, también juega un papel importante en la absorción pues el vaciamiento gástrico rápido incrementa la absorción del fármaco. (7 a)

Basándonos en, sus características físico-químicas del clonixinato de lisina se explica su fácil absorción a nivel duodenal ^b, y en los trabajos y estudios realizados por diferentes autores (Katchen ¹⁴, Luckow- V. Strobel- J. Waitzinger¹⁵, etc.¹⁶, etc.) se llegó a la **conclusión** que el clonixinato de lisina es bien absorbido por vía oral en forma rápida, con una vida media de absorción($T_{1/2a}$)= 10.3 mins.

De igual forma se comprobó que la instalación de la analgesia inicia dentro de los primeros 30 mins.(admon. Vía Oral) y 3-5mins. cuando se emplea por vía endovenosa (I.V.); llegando a alcanzar niveles sanguíneos máximos de 6.6 µg/mL, suficientes para desplegar su acción analgésica tanto a nivel periférico como central dentro de los primeros 50 mins.

De igual forma se concluyó que la absorción(así como su perfil farmacocinético) del clonixinato de lisina es independiente y no modificado por la ingesta de alimento o por la edad .

‡ Ver pág. 7, Obj. 1.2 .

El clonixinato de lisina no se deposita en la mucosa gástrica, por ello tiene un mínimo índice ulcerogénico . (14 - 16)

Tras la ingestión oral, las concentraciones plasmáticas máximas que se alcanzaron en un tiempo de : (Tabla V.)

Tabla V.

Cinética con dosis única .					
Fármaco	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	T max. (h)	$T^{1/2} a$ (h)	Ka (h^{-1})	$T^{1/2} \beta$ (h)
Clonixinato de Lisina	6.6 ± 0.6	0.85 ± 0.06	0.16 ± 0.009	4.55 ± 0.26	1.85 ± 0.14

Cmax = Concentración máxima

Tmax = Tiempo para alcanzar la concentración máxima.

$T^{1/2} a$ = Vida media de absorción .

Ka = Constante de absorción .

$T^{1/2} \beta$ = Vida media de eliminación.

(14-16)

3.2 Distribución

El clonixinato de lisina después de absorbido, alcanza niveles sanguíneos máximos de $6.6 \mu\text{g/mL}$, suficientes para desplegar su acción analgésica tanto a nivel periférico como central dentro de los primeros 50 mints. . Se distribuye ampliamente en todos los tejidos.

El volumen de distribución es indicativo de su presencia en el -- espacio intersticial, *sitio de su acción analgésica* .

El mecanismo de acción se efectúa por antagonismo de la bradici-
cinitina y, por la inhibición de la prostaglandina encargada de la síntesis
de prostaglandinas productoras y amplificadoras del dolor (COX),
dando por resultado una analgesia completa con acción a nivel medu-
lar y talámico

Además tiene la ventaja de no acumularse en ningún tejido.

Tabla VI .

Cinética comparativa entre dosis única y repetida.

Clonixi- nato de Lisina .	AUC ng.h/mL	Cmax ng.mL	Tmax h	T _{1/2} a h	T _{1/2} -alfa × h	T _{1/2} β h
Dosis única 125mg	7271 ±(2283)	5817 ±(2368)	0.59 ±(0.18)	0.14 ±(0.11)	0.15 ±(0.10)	1.44 ±(0.80)
Dosis múltiple 125mg c/6 hrs, 3 días.	7314 ±(1989)	5629 ±(2079)	0.68 ±(0.34)	0.22	0.24 ±(0.14)	2.38 ±(1.74)

Promedio ± (desviación estándar).

Cmax = Concentración máxima.

T_{1/2}a = Vida media de absorción.

T_{1/2}-alfa = Vida media de distribución.

T_{1/2}β = Vida media de eliminación .

AUC = Área bajo la curva .

Tmax = Tiempo para alcanzar
la concentración máxima

(15-16)

3.3 Biotransformación

La biotransformación del clonixinato de lisina comienza con la oxigenación y la ciclización de un anillo de pentano (el paso de la ciclooxigenasa que produce un C15-hidroperoxi-C9, C11-endoperóxido (PGG₂) inestable). La reacción de la peroxidasa catalizada por la misma enzima reduce entonces el grupo C15-hidroperoxi a un grupo hidroxilo, formando el endoperóxido PGH₂. La reacción de la COX es inhibida por el clonixinato de lisina.

Los endoperóxidos proporcionan sustratos intermedios para la síntesis en tejidos específicos de una variedad de prostaglandinas biológicamente activas. Dependiendo del tejido la PGH₂ es convertida a PGD₂ por la prostaglandina D sintetasa, una enzima citosólica, en tanto que la PGE₂ es formada por la prostaglandina E sintetasa, una enzima unida a la membrana.

Estas dos enzimas requieren de glutatión reducido como cofactor.

No se ha aislado ninguna enzima que reduzca la PGH₂ a PGF_{2α}. La PGE₂ puede convertirse a PGF_{2α} por otras dos enzimas, prostaglandina E 9-cetorreductasa y la 15 hidroxiprostaglandina deshidrogenasa. La presencia de las enzimas, y no su regulación, parece determinar qué producto del endoperóxido predomina en un tejido específico.

La biotransformación de los LT son compuestos biológicamente activos potentes que son sintetizados por la 5-lipoxigenasa en los neutrófilos, monocitos, macrófagos, mastocitos y queratinocitos, y también en el pulmón, bazo, cerebro y corazón.

La síntesis de LT sólo se presenta por medio de la vía de la 5-lipoxigenasa en donde el intermediario 5-HPETE se reduce por una deshidrasa a LTA₄. En los leucocitos de los seres humanos, una sola enzima es responsable tanto de la formación de 5-HPETE como su transformación posterior a LTA₄. Este producto puede ser hidrolizado a

LTB₄ o sus isómeros o convertirse en LTC₄ por la adición del péptido glutatión por una glutatión S-transferasa específica. La eliminación del ácido glutámico, la γ -glutamyl-transpeptidasa produce la formación de LTD₄. La eliminación de residuos de glicina por una dipeptidasa produce un LTE₄. La 5-lipoxigenasa de los neutrófilos de los seres humanos, es estimulada por los iones calcio, los cuales pueden translocar la enzima desde el citosol a la membrana.

Este mecanismo sugiere un medio de regulación de los neutrófilos y de este modo controlar su función en la inflamación.

(13)

Por lo regular el clonixinato de lisina sufre una recirculación entero-hepática, que contribuye a la persistencia de niveles sanguíneos, terapéuticos y, a la gran variabilidad de la temperatura media plasmática .

(17)

En general, los agentes AINE's son fármacos con conocida interferencia sobre los mecanismos de la coagulación y por ello es obligado su estudio sobre esta acción potencial que para algunos AINE's los toman peligrosos, sobre todo usados en pacientes postquirúrgicos o con enfermedad ácido péptica activa.

El Dr. Luis O. Carreras estudió la acción del clonixinato de lisina sobre la agregación plaquetaria en sangre total "ex vivo" e "in vivo" . Previamente fue determinada, la síntesis de TXB₂ y de PGF_{2 α} . Para las pruebas "ex vivo", las mediciones fueron hechas 1/4 y 1/2 hr. antes de la ingesta de 125 mg. de clonixinato de lisina o de 500 mg. de ASA. Posterior a la medicación se realizaron por estudio de radioinmunoensayo, las determinaciones de TXB₂ y de PGF_{2 α} a 1 hr., 2.5 hr., 6, 24 y 48 hrs. Los hallazgos fueron que el clonixinato de lisina produjo la inhibición de Tromboxanos y PGF a partir de las 2.5 hr. y hasta la

Sexta hr. Mientras que el ASA inhibió ambas en forma prolongada aún, en la última determinación de las 48 hrs.

En cuanto a las pruebas "in vitro", se buscó la dosis inhibitoria--50(DL₅₀) para ambos fármacos. La agregación plaquetaria fue inducida con dos diferentes concentraciones de colágena (1 y 3 µg/mL).

Los hallazgos fueron que el clonixinato de lisina a DL₅₀ = 59±16µM, inhibió la síntesis de TXB₂ en forma parcial durante un período menor de 24 hrs.; cuando la inducción de la agregación plaquetaria fue con -3µM/mL de colágena, la inhibición sólo duró 6 hrs. . Mientras que el-ASA a DL₅₀ = 97± 21µM produjo la inhibición completa de la síntesis de TXB₂ para las dos concentraciones de colágena durante las 48 hrs.-del ensayo.

En otro estudio, en que los parámetros controlados fueron el tiempo de protrombina y la determinación en sangre de los factores II y V, protrombina y factor lábil respectivamente . Los hallazgos fueron que el clonixinato de lisina no modificó ninguno de los parámetros con la administración de dosis fija o progresiva. (18)

Altman en un estudio "in vivo" en sujetos sanos, observó el efecto del clonixinato de lisina sobre la Agregación Plaquetaria :

Al cabo del período de medicación se les extrajo sangre para medir velocidad y grado de agregación plaquetaria inducida por la adición de ADP, adrenalina y ácido araquidónico. Los hallazgos mostraron que el clonixinato de lisina no inhibió la agregación plaquetaria, ni modificó la velocidad para formar el coágulo. Para hacer aún más patente estos datos, al tres % de sujetos les fue administrado 1 gramo de ASA y 24 hrs. después se encontró inhibición marcada de la agregación plaquetaria. (19)

Analizando los datos aportados por los anteriores estudios, podemos ratificar que es evidente la seguridad del clonixinato de lisina para los pacientes postoperados o para aquellos con riesgo de modificar los parámetros de la coagulación .

Así, el clonixinato de lisina además de su efecto analgésico, tiene un perfil inhibidor de la síntesis del TXB. Su inhibición es reversible, moderada y parcial que le otorga la ventaja adicional, de ser seguro a diferencia con el ASA, que éste produce una inhibición plaquetaria completa y prolongada.

(18-19)

**En resumen y de manera muy concreta, el clonixinato de lisina tiene un metabolismo hepático, y una biotransformación, por --
Conjugación que forma 4 metabolitos no activos.**

3.4 Excreción

La excreción de el clonixinato de lisina se elimina metabolizado por las heces, hasta un 20 % de la dosis como ácido 3-carboxilmefenámico, y hasta una 50% en la orina como conjugados de ácido mefenámico, de ácido 3-hidroxi-metilfenámico o ácido 3-carboxil-mefenámico.

(17)

Casi todos los analgésicos antiinflamatorios se eliminan por el riñón, y en gran proporción como metabolitos, lo que empieza a los 10 a 15 minutos, ya sea si se administran dosis únicas o dosis repetidas.

(Tabla VI)

Cinética comparativa entre dosis única y repetida.

Clonixi- nato de Lisina .	AUC ng.h/mL	Cmax ng.mL	Tmax h	T _{1/2} a h	T _{1/2} -alfa × h	T _{1/2} β h
Dosis única 125mg	7271 ±(2283)	5817 ±(2368)	0.59 ±(0.18)	0.14 ±(0.11)	0.15 ±(0.10)	1.44 ±(0.80)
Dosis múltiple 125mg c/6 hrs, 3 días.	7314 ±(1989)	5629 ±(2079)	0.68 ±(0.34)	0.22	0.24 ±(0.14)	2.38 ±(1.74)

Promedio ± (desviación estándar).

Cmax = Concentración máxima.

T_{1/2}a = Vida media de absorción.T_{1/2}-alfa = Vida media de Distribución.T_{1/2}β = Vida media de Eliminación .

AUC = Area bajo la curva .

Tmax = Tiempo para alcanzar
la concentración máxima .

Los resultados registrados en la anterior tabla muestran que no existe riesgo de acumulación, dadas la vida media y la Cmax similares con ambas modalidades de administración.

El clonixinato de lisina se excreta especialmente por el riñón, lo que comienza a los 10 a 15 minutos, y si se administran dosis diarias de clonixinato de lisina, la cantidad ingerida se excreta en menos de 24 hrs.

A manera muy abstracta, podemos decir : "Su Excreción es Renal y Digestiva", (del clonixinato de lisina). Además tiene la ventaja de no acumularse en ningún tejido del organismo.

(Varios)

CAPÍTULO IV

Farmacodinamia

4.1 Acciones Sistémicas : Riñón e Hígado

La médula y la corteza renal sintetizan prostaglandinas, pero la capacidad sintética de la médula es un tanto mayor que la que tiene dicha corteza. La corteza como la médula sintetizan diversos ácidos hidroxi-eicosatetraenoicos (HETE), leucotrienos (LT), productos del citocromo P-450 y epóxidos que tienen una actividad auto reguladora significativa en la función renal. Estos compuestos modifican tanto la hemodinámica renal y glomerular cómo la función tubular. Esta regulación es importante en las funciones marginales de los riñones como lo demuestra la declinación renal relacionada con el uso de inhibidores de la COX en pacientes de edad avanzada o en aquellos con enfermedades renales.

Los principales productos eicosanoides de la corteza renal son : la PGE₂ y la PGI₂. Estos dos compuestos aumentan la liberación de renina; que normalmente se encuentran bajo el control de los receptores adrenérgicos β₁. Los glomérulos también sintetizan pequeñas cantidades de TXA₂, que es un potente vasoconstrictor, que no parece ser responsable de las funciones glomerulares reguladoras en personas sanas.

RIN

La PGE₁, PGE₂ y PGI₂ aumentan la filtración glomerular através de sus efectos vasodilatadores. Estas prostaglandinas aumentan la

excreción de agua y sodio. El aumento en la depuración de agua es probable que sea causada por la atenuación de la acción de la hormona antidiurética (**ADH**) sobre la adenililciclasa.

El diurético de asa furosemida produce algunos de sus efectos mediante la estimulación de la actividad de la COX.

En el riñón normal, ésta aumenta la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras. Por lo tanto, la respuesta del paciente al diurético del asa disminuirá si se administra de manera concomitante un inhibidor de la COX.

Los Riñones normales sintetizan sólo pequeñas cantidades de TXA_2 y en casos de afecciones renales que implican infiltración celular inflamatoria del intersticio (como la glomerulonefritis y el rechazo de trasplante renal) las células inflamatorias (monocitos-macrófagos) liberan cantidades sustanciales de TXA_2 .

En pacientes con preeclamsia puede mejorar la función renal con la administración de inhibidores o antagonistas de la TXA_2 -sintetasa.

(13)

Las funciones de los leucotrienos y de los productos del citocromo P-450 en el riñón son inespecíficos y se necesita más información. Podemos comentar que el primer producto en la cascada de formación de leucotrienos(LT) derivado del ácido araquidónico es el 5-HPETE(ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico), siendo éstos muy inestables, transformándose por acción de una deshidrasa en LTA_4 ; este producto puede ser hidrolizado a LTB_4 o convertirlo al péptido-lípido-leucotrieno; LTC_4 , por la adición de la enzima glutatión S-transferasa que le incorpora el tripéptido glutatión(formado por los aminoácidos cisteína, glicina y ácido glutámico). El LTC_4 por acción de la enzima γ -glutamil-transpeptidasa pierde el ácido glutámico de la molécula, transformándose en LTD_4 , este último es transformado el LTE_4 por la enzima dipeptidasa que le hace perder la molécula de glicina. El LTF_4 se forma por incorporación de ácido glutámico a la molécula de LTE_4 , por acción de la enzima γ -glutamil-transpeptidasa.

(13)

La 5-lipoxigenasa de los neutrófilos de los seres humanos, es estimulado por los iones calcio, los cuales pueden translocar la enzima desde el citosol a la membrana. Este mecanismo sugiere un medio de regulación de los neutrófilos y de este modo controlar su función en la inflamación. (13)

Acciones Sistémicas en Hígado

Los analgésicos antipiréticos antiinflamatorios no esteroideos --- (AINE's) producen sus efectos antiinflamatorios, antipiréticos, analgésicos y antiplaquetarios por inhibición de la síntesis y la liberación de prostaglandinas. Estos fármacos inhiben la enzima COX, que cataliza la síntesis de endoperóxidos cíclicos importantes para la formación de prostaglandinas.

Todas las células de mamíferos contienen enzimas microsomales necesarias para la síntesis de prostaglandinas.

Los AINE's inhiben la actividad de la COX sin alterar de modo específico la prostaciclinsintetasa ni la tromboxanosintetasa. Puesto que las prostaglandinas no se almacenan en las células, su liberación durante los procesos inflamatorios requieren síntesis *de novo*.

De esta forma, la inhibición de la actividad de la COX por el clonixinato de lisina reduce la afluencia de prostaglandinas hacia el lugar de la inflamación como las prostaglandinas producen síntomas inflamatorios (eritema, edema) y potencian el efecto de la bradicinina sobre los receptores que median el dolor, la disminución de prostaglandinas en la zona inflamada proporcionan una respuesta terapéutica, por ejemplo, acción antiinflamatoria y analgésica.

La acción antipirética de los AINE's está mediada también por inhibición de la actividad de la COX . Y se presume que el efecto antipirético está causado por inhibición de la actividad ciclooxigenasa en las neuronas del hipotálamo. Los AINE's reducen el aumento de temperatura corporal asociada con fiebre, pero no altera la temperatura basal normal. Tampoco reduce la temperatura asociada con el ejercicio.

La acción antiplaquetaria de los salicilatos y de otros AINE's está mediada también por acción de la ciclooxigenasa. Además de COX las plaquetas contienen tromboxanosintetasa, que catalizan la formación de TXA_2 a partir de los endoperóxidos cíclicos.

El efecto antiplaquetario de estos fármacos, los AINE's, no debemos usarlos en pacientes con problemas de coagulación sanguínea .

Los AINE's tiene un efecto úrico-súrico por inhibir la reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal de la nefrona. Muchos de estos fármacos son ácidos orgánicos y son transportados por los mismos sistemas que median la secreción y la reabsorción de otros ácidos orgánicos, como el úrico, en el túbulo proximal.

Es por eso que el efecto de los AINE sobre la excreción de ácido úrico está relacionado con la dosis y varía desde la ausencia de cambio hasta el aumento o la disminución de la secreción .

(7 a)

Los sistemas de enzimas microsómicas hepáticas son la causa de la biotransformación de la mayor parte de el clonixinato de lisina.

El sistema enzimático que se encarga de la biotransformación de el clonixinato de lisina y de las hormonas esteroides se encuentran en el retículo endoplásmico hepático.

Las enzimas microsómicas catalizan las conjugaciones de glucónidos y la mayor parte de el clonixinato de lisina. La reducción y la hidrólisis de los medicamentos son catalizados por enzimas microsómicas y no microsómicas. Para que el clonixinato de lisina experimente metabolismo por los microsomas hepáticos, pues esta propiedad facilita la llegada del fármaco al retículo endoplásmico y su conjugación con citocromo P 450, componente primario del sistema enzimático oxidativo.

Las enzimas del retículo endoplasmático y del citosol hepático y otros tejidos catalizan la reducción de los grupos nitro y la degradación y la reducción de la union azo.

La formación de glucoronidos es catalizada por las glucoronil- - transferasas hepáticas localizadas en el retículo endoplasmático ; la mayor parte de los productos metabólicos intermedios endógenos son compuestos polares y no substratos. Sin embargo las enzimas microsómicas contribuyen a la biotransformación de ácidos grasos y hormonas esteroideas y también conjugan bilirrubina.

(7)

CAPÍTULO V

Reacciones Colaterales

5.1 Efectos sobre Sistema Nervioso Central

Además de la acción antipirética y analgésica, los AINE's, poseen una ligera acción sedante en dosis terapéutica, muy diferentes de los efectos mentales -euforia- e hipnóticos de la morfina y drogas análogas. (9)

El mecanismo de acción del clonixinato de lisina, se efectúa por inhibición y antagonismo de la bradicinina y de las prostaglandinas de la síntesis de prostaglandinas productoras y amplificadoras del dolor, - dando por resultado una Analgesia completa con acción a nivel medular y talámico .

(Varios)

5.2 Efectos Pulmonares

A grandes dosis el clonixinato de lisina tiene un efecto sobre las vías respiratorias pues el músculo liso respiratorio es relajado por la PGE₁, PGE₂ y PGI₂ y se contrae por los TXA₂ y la PGF₂α. Pues la PGE es broncodilatadora, y la PGF es broncoconstrictora.

A la fecha el clonixinato de lisina no ha reportado efectos de cuidado, o de gravedad. †

5.3 Efectos sobre Tracto Gastro-Intestinal

La administración oral de la gran mayoría de AINE's producen efectos sobre la mucosa gastrointestinal, que son la causa de la intolerancia en el 30% de los pacientes.

En la producción de estos trastornos irritativos de la mucosa digestiva intervienen varios mecanismos :

- a).- Acción local, en lesiones de los capilares de la submucosa.
- b).- Inhibición de la síntesis de PGI₂ y E₂ con disminución de la secreción protectora de moco y aumento de secreción ácida.
- c).- Inhibición de la agregación plaquetaria, que dificulta la hemostasia.

La absorción masiva de los AINE's en zonas circunscritas de la mucosa gástrica ocurre por un proceso de difusión pasiva, ya que el pKa de los AINE's, hace que gran parte de ellos se encuentren no ionizado al pH del jugo gástrico. En estas condiciones la concentración intracelular puede ser mucho mayor que la concentración extracelular, ya que el anion sufre atrapamiento iónico en el interior de la célula, más básico que la luz gástrica. Las altas concentraciones afectan al metabolismo celular, causando necrosis celular y erosión de la mucosa .

En estas condiciones, la barrera gástrica de iones se rompe y la difusión de hidrogeniones de la luz gástrica hacia el interior de las células pueden agravar las lesiones celulares. Algunos factores locales, como gastritis alcohólica o úlcera péptica, favorecen la provocación de hemorragia gástrica por AINE's .

La hemorragia gástrica por AINE's es más frecuente en pacientes con patología inflamatoria crónica y en pacientes de edad, la exis-

† Bibliografía 7 b = Goth pág. 221.

tencia previa de gastritis atrófica se ha incrementado en el mayor riesgo de hemorragia.

Este inconveniente se obvia en la práctica alcalinizando el contenido gástrico o administrando el AINE siempre diluido con líquido abundante y nunca con el estómago vacío. La alcalinización confiere mayor solubilidad a la molécula y reduce la absorción gástrica, pero la absorción intestinal es suficiente. (17)

Con dosis altas de clonixinato de lisina puede haber la aparición de náuseas y vómitos por irritación local-para el caso de el clonixinato de lisina- liberando en el medio ácido gástrico, principalmente es de origen central, por estimulación de la zona quimiorreceptora "gatillo del bulbo".

Con la administración de AINE's es frecuente la aparición de molestias epigástricas, pudiendo producirse trastornos congestivos hemorrágicos en la mucosa del estómago y ulceraciones, que da lugar a la presencia de sangre oculta en las heces y hasta hemorragias gastroduodenales; estos trastornos que no se deben a un aumento de la secreción y acidez gástrica, sino a una lesión directa del epitelio y de los vasos sanguíneos subyacentes en la mucosa por la acción irritante.

(9)

Es variable el efecto que tiene el clonixinato de lisina sobre el músculo liso gastrointestinal. El músculo longitudinal se contrae por la PGE_2 y la $PGF_2\alpha$, en tanto que el músculo circular se contrae por la PGI_2 y la $PGF_2\alpha$ y se relaja por la PGE_2 . (13)

La PGE y la PGF contraen el músculo liso y puede causar diarrea, mientras que la PGE inhibe la secreción gástrica. (7 b)

A diferencia de los demás AINE's el clonixinato de lisina permite la síntesis normal de prostaciclina, y por ende, tiene buen perfil de seguridad gástrica, no produce sangrado del tubo digestivo como sucede regularmente con el ASA. El clonixinato de lisina, se adapta a la terapia analgésica del paciente quirúrgico. A diferencia del AAS, no produce inhibición permanente de los mecanismos de la coagulación.

(Varios)

5.4 Efectos sobre Metabolismo

El metabolismo basal, aumentado durante la fiebre, disminuye por acción de los antipiréticos analgésicos como el clonixinato de lisina, cuando desciende la temperatura. Pero aparte de ello, el clonixinato de lisina en casos febriles o no febriles poseen una acción metabólica muy especial; producen el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, que es donde tienen lugar los procesos de la oxidación celular. El clonixinato de lisina provoca el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa a nivel de las mitocondrias, donde tienen lugar los procesos de oxidación celular, y disminuye la relación fósforo/oxígeno, es decir, produce una falta de utilización del fosfato en la citada reacción. En esta forma, la energía producida por la oxidación se pierde en forma de calor en vez de ser utilizada para la formación de ATP. (9)

5.5 Efectos Hematológicos

Las reacciones hematológicas de el clonixinato de lisina son infrecuentes en su conjunto.

En las reacciones relacionadas con las propiedades farmacológicas del clonixinato de lisina han de incluirse aquellas que aparecen por exceso de dosis o por especial susceptibilidad del paciente.

No obstante, la mayoría de las reacciones hematológicas se deben a fenómenos en los que intervienen mecanismos inmunitarios. A ellas pertenecen la agranulocitosis, la anemia aplásica, la trombocitopenia y la anemia hemolítica. La incidencia en su conjunto es tan baja que resulta difícil establecer la incidencia relativa de aparición para cada grupo de AINE. (20)

Los AINE's tienen la propiedad de inhibir la agregación plaquetaria producida por el agregante fisiológico adenosindifosfato o ADP: La mayoría de los AINE's no actúan sobre la fase de la agregación primaria de las plaquetas, sino sobre la agregación secundaria irrever-

sible que se produce cuando las plaquetas liberan el ADP -la droga inhibe esta liberación-; basándose en esta acción de la mayoría de los AINE's y teniendo en cuenta que en las trombosis arteriales las plaquetas desempeñan un papel fundamental, se ha recomendado la administración de AINE's como preventivo a largo plazo de la trombosis coronaria e infarto del miocardio.

Los AINE's a dosis elevadas, alargan el tiempo de protrombina en la sangre, pudiendo la protrombinemia bajar a un 20% de lo normal, pero espontáneamente vuelve a lo normal aún continuando la medicación. Esta hipoprotrombinemia, que puede ser un factor de hemorragias =así como también de acción antiplaquetaria=, cede y el tiempo de protrombina se normaliza administrando vitamina K.

(9)

No deprime la médula ósea ni interfiere con los factores de coagulación, por lo que no altera el tiempo de sangrado.

A diferencia del AAS, el clonixinato de lisina no produce inhibición permanente de los mecanismos de la coagulación.

(Varios)

5.6 Efectos Cardiovasculares

Los efectos que produce el clonixinato de lisina al sistema cardiovascular son por medio de la PGE origina la disminución de la presión arterial, y la PGF hace que aumente la presión arterial.

Hasta la fecha no ha reportado efectos importantes de tomarse en cuenta.

(9)

5.7 Efectos Renales

Como ocurre con otros efectos, el riesgo varía según el fármaco es por esto que al clonixinato de lisina, no se le han encontrado efec--

tos secundarios que afecten al riñón. Pues la PGE, pero no la PGF, causa vasodilatación, natriuresis, diuresis y liberación de renina.

(7 b)

5.8 Efectos Oftálmicos

Por otro lado los efectos secundarios del clonixinato de lisina sobre el ojo sólo se presentan por medio de que la PGE y la PGF causen miosis, ello se presenta habiendo administrado grandes cantidades

(7 b)

5.9 Efectos Hepáticos

El uso de clonixinato de lisina no reporta ningún efecto secundario.

(7)

5.10 Efectos Esqueletales

No reporta efectos secundarios sobre el esqueleto el clonixinato de lisina.

(21)

5.11 Efectos Inmunológicos

El clonixinato de lisina no reporta ningún efecto colateral sobre el sistema inmunológico.

(19-20)

5.12 Efectos Dentales

El clonixinato de lisina no ha reportado ningún efecto colateral en la odontogénesis, más sin embargo actúa como un potente analgésico, en dolor de etiología dental.

(22 y Varios)

Capítulo VI

Terapéutica

El clonixinato de lisina está indicado como analgésico en pacientes que cursan con dolor, agudo o crónico.

En:

Cirugía: Dolor en intervenciones ginecológicas, ortopédicas, urológicas y de cirugía general.

Traumatología y Ortopedia: Dolor por traumatismo en general, luxaciones, esguinses, fracturas, mialgias, lumbalgias, miositis, artritis, poliartritis, periartritis y neuritis.

Ginecología y Urología: Dismenorrea primaria y secundaria, mastalgia, anexitis, dolor postparto y post-episiotomía; uretritis, cistitis, prostatitis y urolitiasis.

Odontología: Estomatitis, odontalgias y periodontitis.

Proctología: Dolor por hemorroides, fisuras, fistulas y en cirugía proctológica.

Medicina general: Dolor reumático, gota, afecciones de tejidos blandos, cefaleas, otalgias, sinusitis, herpes zoster y neuritis.

(Varios)

6.1 Contraindicaciones

Embarazo, hipersensibilidad, úlcera péptica activa y hemorragia gastrointestinal.

(10)

CAPÍTULO VII

Sinergismo y Antagonismo

Los efectos del clonixinato de lisina pueden modificarse por la administración concomitante de otra droga. En ese sentido hay que señalar que debemos utilizar el menor número de drogas, de preferencia una sola para cada indicación; la combinación de varias drogas se prescribirá cuando esté demostrado perfectamente que dicha asociación es superior en un caso determinado.

Los fenómenos de sinergismo y antagonismo son casos particulares de interacciones medicamentosas que se producen cuando la acción de el clonixinato de lisina pudiera ser modificado por otro; se puede producir en el lugar de acción del clonixinato de lisina —interacción farmacodinámica— o sea sinergismo y antagonismo o en la absorción, distribución, metabolización, y excreción de el clonixinato de lisina—interacción farmacocinética— .

El bajo poder acumulativo del clonixinato de lisina permite una amplia flexibilidad posológica, pudiendo elevar las dosis terapéuticas normales dependiendo de la intensidad del dolor y al criterio del médico, o del cirujano dentista.

Hasta la fecha y en base a los estudios realizados; se ratifica que no se conocen drogas antagonistas del clonixinato de lisina. (Varios).

7.1 Interacción Medicamentosa

Actualmente existe el criterio de emplear una sola droga para cada tratamiento, utilizando de manera adecuada el sinergismo (la potencialidad terapéutica de las asociaciones o combinaciones medicamentosas), obteniendo así una acción terapéutica ideal.

Si se emplean dos o más medicamentos juntos, pueden producirse reacciones adversas debido a la asociación de drogas.

La respuesta farmacológica de una droga está en relación con su concentración a nivel de los receptores celulares (biofase). Dicha concentración puede modificarse por otra droga. (9 b)

Hasta la fecha, el clonixinato de lisina no ha reportado tener fármaco antagonista, por lo que es sugerido como una droga segura y eficaz.

El clonixinato de lisina no altera la coagulación, no existe interacción con medicamentos anticoagulantes y por lo tanto, no se requieren ajustes de las dosis.

(Varios)

CAPÍTULO VIII

Dosis y Formas Farmacéuticas

La V. de admon. preferente es Oral. Se recomienda una dosis de 125 a 250 mg. (una a dos tabletas), cada 6 a 8 horas.

De igual forma la vía parenteral (I.M. / I.V.) es una o dos ampollitas cada seis a ocho horas.

8.1 Preparados Disponibles

Las presentaciones en que podemos encontrar al clonixinato de lisina son:

Tabletas: Caja con 10 tabletas de 125 mg. cada una.

Ampollitas: Caja con 5 ampollitas de 100 mg. cada una.

Conclusiones

El clonixinato de lisina es un analgésico no narcótico, derivado del ácido antranílico. Que inhibe a la enzima prostaglandina sintetasa, responsable de la síntesis de prostaglandinas.

Las prostaglandinas PGE y PGF_{2alfa}, son responsables directas de la estimulación de los neuroreceptores del dolor; el clonixinato, al bloquear su producción, evita la captación de la sensibilidad dolorosa independientemente de la causa, intensidad y localización.

El clonixinato cuenta con un efecto analgésico, sin alterar las constantes de los signos vitales ni el estado de conciencia, ya que es un analgésico no narcótico.

Las características fisicoquímicas del clonixinato de lisina nos explican su fácil absorción a nivel duodenal.

El clonixinato se absorbe rápida y totalmente en el estómago-duodeno, iniciando su actividad dentro de los primeros 15-30 minutos después de ingerida, alcanzando concentraciones séricas máximas a la hora de su administración. No se deposita en la mucosa gástrica, por ello tiene un mínimo índice ulcerogénico. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos. Es metabolizado parcialmente a nivel hepático y se elimina por vía urinaria.

Después de la absorción el clonixinato de lisina, alcanza niveles sanguíneos máximos de 6.6µg/ml, suficientes para desplegar su acción analgésica tanto a nivel periférico como central dentro de los primeros 50 minutos.

El volumen de distribución es indicativo de su presencia en el espacio intersticial, sitio de su acción analgésica.

Tiene un metabolismo hepático por conjugación que forma cuatro metabolitos no activos. Su excreción es renal y digestiva. Además, tiene la ventaja de no acumularse en ningún tejido.

El mecanismo de acción se efectúa por inhibición y antagonismo de la bradicinina y de las prostaglandinas de la síntesis de prosta-

glandinas productoras y amplificadoras del dolor, dando por resultado una analgesia completa con acción a nivel medular y talámico.

El clonixinato de lisina cuenta con diversas ventajas; su farmacocinética no se ve afectada por los alimentos, su biodisponibilidad es del orden del 70 por ciento en humanos, no es alterada en función de la edad del paciente ni por la ingesta de alimentos.

El clonixinato de lisina permite la síntesis normal de prostaciclina, y por ende, tiene un buen perfil de seguridad gástrica. no produce sangrado del tubo digestivo como el ácido acetilsalicílico.

El clonixinato de lisina, se adapta a la terapia analgésica del paciente quirúrgico. A diferencia del AAS, no produce inhibición permanente de los mecanismos de la coagulación.

En el clonixinato de lisina, su acción sobre la síntesis de tromboxanos ("in vivo" e "in vitro") es moderada, reversible y parcial.

Es aparente a partir de 2.5 hrs. post-administración y termina antes de la sexta hora.

Dosis de 300mg de clonixinato de lisina son equipotentes a 6mg de sulfato de morfina. Así mismo, la potencia farmacológica (analgesia) del clonixinato de lisina es 23.6 veces mayor que el ácido acetilsalicílico, y 10 veces mayor comparada con la dipirona o metamizol.

El clonixinato de lisina no deprime la médula ósea ni interfiere con los factores de coagulación, por lo que no altera los tiempos de coagulación, ni t. de sangrado.

Glosario

ACTH: Hormona Adrenocorticotrópica. \Rightarrow Hormona de origen antehipofisiario que exita la secreción dela sustancia cortical de la cápsula suprarrenal.

ADP: Adenosin-difosfato. \Rightarrow Sustancia (mononucleótido) que esta compuesta de una molécula de adenina, de una molécula de D-ribosa y de dos moléculas de ácido fosfórico. Interviene en la oxidación celular; en la contracción muscular y en las reacciones de síntesis.

AIE: AntiInflamatorio Esteroideo. \Rightarrow Su principal representante es la **HIDROCORTISONA**, comercialmente llamado Cortisol.

AINE's: AntiInflamatorios no esteroideos \Rightarrow

ASA: Ácido Acetilsalicílico \Rightarrow Es el más conocido y, el más utilizado del grupo de los AINE's. (Así como el más económico)

ATP: Adenosin-Trifosfato. \Rightarrow Sustancia (mononucleótido) compuesta de una molécula de adenina, otra molécula de D-ribosa y tres moléculas de ácido fosfórico. Interviene en el metabolismo celular, en la contracción muscular y en la síntesis de las hormonas cortico-suprarrenales.

AUC: Área bajo la curva. \Rightarrow

CD: Cirujano Dentista. \Rightarrow

COX: Ciclooxygenasa. \Rightarrow

Cmax: Concentración Máxima. \Rightarrow

DE₅₀: Dosis Efectiva media. \Rightarrow Es la cantidad de un fármaco requerida para producir un efecto específico .

DL₅₀: Dosis Letal media. \Rightarrow Es aquella que ocasiona la muerte; su estudio es eminentemente preclínico en animales de laboratorio en los cuales se detecta la dosis letal .

EETE: Ácido Epoxieicosatetraenoico. \Rightarrow

FAP: Factor Activador Plaquetaria. \Rightarrow

HETE: Ácido Hidroxieicosatetraenoico. ⇒

IM: Intramuscular. ⇒ Inyección intramuscular que está en el espesor del tejido muscular.

IV: Intravenosa. Inyección intravascular; ⇒ Que está en el interior de un vaso sanguíneo, o bien arterial (intraarterial) o venoso (intravenoso)

IPS: Inhibidores de la Prostaglandina sintetasa. ⇒

No-IPS: No Inhibidores de la prostaglandina sintetasa. ⇒

Ka: Constante de absorción. ⇒

LH: Hormona Luteinizante. ⇒ Su acción es sobre las células intersticiales del testículo que provocan la puesta ovular, transforma los folículos ováricos en cuerpos lúteos y, en sinergia con la prolactina (luteotropina o L.T. o L.T.H.) y regula la secreción de progesterona; estimula la producción de los andrógenos testiculares y corticossuprarrenales.

LT: Leucotrieno. ⇒

LX: Lipoxinas. ⇒

O.M.S.: Organización Mundial de la Salud. ⇒

PG: Prostaglandina. ⇒ Sustancia derivada de ácidos grasos no saturados con la misma estructura carbonada (ácido prostanoico) formada por un núcleo pentagonal y dos cadenas laterales. Fueron descubiertas en la próstata y en el líquido seminal, pero están presentes igualmente en numerosos órganos.

SNC: Sistema Nervioso Central. ⇒

T_{1/2}a: Vida Media de absorción. ⇒

T_{1/2}-alfa: Vida media de distribución. ⇒

T_{1/2}β: Vida media de eliminación. ⇒

Tmax: Tiempo para alcanzar la concentración máxima. ⇒

TX: Tromboxano. ⇒

Bibliografía

RiW

1---katchen B. , Raux Baum S. --Perfil Terapéutico de un Analgésico No Narcótico . Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 189 (I) 1973.

2---B. A. Peskar, A. Muhs; A. Salinger, L. Bertram, A. Meyerzum Gottesberge, D. J. Atkins y D. Pallapies del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Universidad de Ruhr, D-44780 Bochum, Alemania .

Dictado en la 1^{er} Conferencia Internacional sobre el Dolor, el 19 y 20 de Abril de 1994, en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina en Buenos Aires, ARGENTINA.

3---Smith Cedric M , Reinard Alan M. , Farmacología , Editorial Médica Panamericana, Argentina 1991 Págs. 393--420 .

4---J. R. Vane , Nature New Biology and Organic Chemical. 231--235 (1972). The C. V. Mosby Co. , St. Louis E. U. A.

5---Benett. Anestesia local y control del dolor en la práctica dental. Editorial Mundi . Argentina. Páginas 17--22.

6---Graham Smith, Coviño, B. G. . Dolor agudo , Clínicas de Norte América Anestesiología Tomo III . 1992 .

7---Goth , Andrés M. D. , Vesell , Elliot S. M.D. , Farmacología Médica. Principios y Conceptos . Ediciones Doyman . Versión en Español de la 11^{ed.} Edición en Inglés. 1984 Barcelona . Capítulo 29 págs. 292--294

7 a- Ibid. (Goth) Capítulo 31 Págs. 336-343 .

7 b- Ibid. (Goth) Página 221 .

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

8---Choen . F. L. Postsurgical Pain relief patien's status nurses medication Disease. 1956 .

9---Litter Manuel, Compendio de Farmacología, 5^{ta} Edición 1992. Editorial El Ateneo, Cap. 43 : Antiinflamatorios no esteroideos Analgésicos Antipiréticos, Págs. 615--638 .

9 a-Ibid. (Litter) Pág. 21 .

9 b-Ibid. (Litter) Pág. 57 .

10--Vademecum.

Última Edición 1994 . Págs. 697--701 .

11--Pharmacokinetic Study of 2-(2'-Methyl-3-chloro anihino)-Lysine nicotinate L-104 . Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 31(II), Nr 7 (1981) .

Dictado en la 1^{ra} Conferencia Internacional sobre el Dolor, el 19 y 20 de Abril de 1994, en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina en Buenos Aires, ARGENTINA.

12--Examination of the Lysine clonixinate on the nociceptive behavior of mice by intravenous administration. Writhin test. Leuschener, F. (LPT 4660/88). Labo ratory of Pharmacology and Toxicology (West Germany) . 1989 .

Dictado en la 1^{ra} Conferencia Internacional sobre el Dolor, el 19 y 20 de Abril de 1994, en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina en Buenos Aires, ARGENTINA.

13--Katzung Bertram G., M.D. Farmacología Básica y Clínica. Editorial El Manual Moderno. Traducido al Español de la 5^{ta} Edición en Inglés en 1994.

Cap. 18 : Eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y compuestos relacionados . Págs. 327--342 .

14--Disposition of clonixin [2-(3-chloro-o-toluidino)nicotinic acid] in humans. Katchen, B., Buxbaum, S., and Ning, J. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Vol. 181; No.1, pp. 152--157 .

Dictado en la 1^{ra} Conferencia Internacional sobre el Dolor, el 19 y 20 de Abril de 1994, en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina en Buenos Aires, ARGENTINA.

15--Farmacokinetics and metabolism of lysine clonixinate in healty volunteers after oral application of lysine clonixinate tablets or solution. Luckow, Volker (Pharmakin 4107/92). Germany, 1992 .

Evaluation of bioavailability and pharmacokinetics of lysine clonixinate after oral administration and determination of the influence of food intake and age on the pharmacokinetics of lysine clonixinate in healty male volunteers. Luckow, Volker (Pharmakin 410/92) Germany, '92 .

Dictado en la 1^{er} Conferencia Internacional sobre el Dolor, el 19 y 20 de Abril de 1994, en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina en Buenos Aires, ARGENTINA.

16--Evaluation of gastrointestinal blood loss induced by T.I.D. multiple dosis treatment with thow analgesies volunteers. Using 51 Cr-radiolabelled erythrocytes in 18 healty. Waitzinger, J. (L.A.B. 903337) . Germany, 1992 .

Dictado en la 1^{er} Conferencia Internacional sobre el Dolor, el 19 y 20 de Abril de 1994, en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina en Buenos Aires, ARGENTINA.

17--Velázquez. Farmacología. Décimo sexta Edición. Farmacología. Cap. 29. Fármacos Antitérmicos-analgésicos y Antiinflamatorios. pp. 472 a 474. 1993. Editorial McGRAW-HILL-Interamericana.

17a-- Ibid . (Velázquez) pág. 243 .

18--Informe del estudio de acción de la droga L-104 sobre la agregación plaquetaria. Dr. Luis O. Carreras. Buenos Aires, Argentina. 1979.

Comparación del efecto analgésico del clonixinato de lisina con un hipnoanalgésico. Pereyra, José . R. Quintana Dr. y cols. EDM, Vol. I, 1978 .

Dictado en la 1^{er} Conferencia Internacional sobre el Dolor, el 19 y 20 de Abril de 1994, en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina en Buenos Aires, ARGENTINA.

19--Valoración de la acción del clonixinato de lisina sobre la función plaquetaria. Clínica Olivos, S.A. Dr. R. Altman, 1979 .

Dictado en la 1^{er} Conferencia Internacional sobre el Dolor, el 19 y 20 de Abril de 1994, en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina en Buenos Aires, ARGENTINA.

20--Estudio del Efecto de un Analgésico AntiInflamatorio No Esteroideo en pacientes con Terapia Anticoagulante Oral. Pavlosky, Miguel Dr. Instituto de Investigaciones Hematológicas, Pavlosky, 1975 .

Dictado en la 1^{er} Conferencia Internacional sobre el Dolor, el 19 y 20 de Abril de 1994, en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina en Buenos Aires, ARGENTINA.

Flores, Jesús 2^{da} Edición. Farmacología Humana. Cap. 24 : Fármacos Analgésicos Antitérmicos y AntiInflamatorios No Esteroideos. Antiartríticos. pp. 315--330 .

21--Estudio Clínico del 2-(3-cloro-o-toluidino)piridin-3-carboxilato de -lisina en Cirugía Ortopédica y Traumatología, Mora Iler, X. Dr. y Cols. Hosp. Clin. Barcelona, España . 1994 .

Dictado en la 1^{er} Conferencia Internacional sobre el Dolor, el 19 y 20 de Abril de 1994, en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina en Buenos Aires, ARGENTINA.

22--Lisine clonixinate after wisdom tooth extraction . Fredick, H. Shen, N. (Pharmakin Report) Germany, 1992 . Archivo de Labs. Grossman.

Dictado en la 1^{er} Conferencia Internacional sobre el Dolor, el 19 y 20 de Abril de 1994, en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina en Buenos Aires, ARGENTINA.

RiW

Varios

>(Otras Fuentes Consultadas para la realización de la presente TESINA)<

- Sternbach Richrd . Estudio y Tratamiento del Dolor . AMTD: Asociación Mexicana para el estudio y Tratamiento del Dolor, Vol. I (I) . Septiembre 1989 .
- Giglio N. et al . Ensayo Clínico con Clonixinato de Lisina administrado por Vía Intravenosa. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 187 (I) . 1974 .
- Solfer, L. Experiencia con un reciente fármaco analgésico. 1975. Orientación -- Médica II 25 .
- Reyes, Baez, Corona, Estañol. Fisiopatología del Dolor. Rev. Med IMSS, Mex. 28: I 21 . 1990 .
- Fugarola G.M. Galballar. et al. Control del Dolor Postoperatorio. Rev. Mex. Anest. I 3 . 1990.
- Miller R. P. et al, Anestesia 2ª edición. Edit.Doyma 1988 .
- Watnick, Tabs, et al. Antiinflammatory and analgesia properties of Clonixinato.-- Arch. Int. Pharmacology . 190. 1989.
- Fish I.S. et al. Clonixin. A Clinical evaluation of a new oral analgesia.clin. Pharmacol. 15; 372. 1987 .
- Puney, A.J. Carmardelli et al. Ensayo clínico y terapéutico con Clonixinato de Lisina. La Semana Médica 1989.

- Ensayo Clínico con Clonixinato de Lisina por vía Intramuscular y por vía Per---oral en el control del Síndrome febril. Laidlaw, M:A: Buenos Aires, Argentina, 1981.

- Evaluación de Clonixinato de Lisina por vía Intravenosa en el control del Dolor Agudo. Laidlaw, M. A. Dr. Hos.Capital Federal de YPF-1980 .

- R: Baistrocchi. Estudio Farmacodinámico del Clonixinato de Lisina acción analgésica del Clonixinato de Lisina, un posible mecanismo de acción.

■ Estudio Toxicológico del Clonixinato de Lisina. Martinez, M.Pico, J:C., 5°. Congreso Latinoamericano de Farmacología y terapéutica.

■ *Lima, Perú. Oct. 1988.*