

6



Universidad Nacional Autónoma de México

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS  
DE MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS  
CON ANALGÉSICOS (AINES) UTILIZADOS  
EN ODONTOLOGÍA.**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANO DENTISTA**

**P R E S E N T A:**

**CARLOS ESPARTACO AGUILAR MARTÍNEZ**

**ASESOR: DR. RAÚL DÍAZ PÉREZ.**

*Vo. Bo.*

*299518*





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **AGRADECIMIENTOS.**

### **A MIS PADRES.**

Rodolfo Aguilar Martínez por todo lo que me ha enseñado a través de la vida.

Victoria Martínez de Aguilar por su amor de madre que siempre ha estado conmigo en todo momento.

### **A LA UNAM.**

Le doy las gracias por el alto honor de pertenecer a ella y ser orgullosamente universitario para toda la vida.

### **A LOS PROFESORES DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGIA.**

Les doy las gracias por haberme transmitido sus conocimientos y que algún día yo también los pueda transmitir.

### **A LA DRA. MARÍA GUADALUPE LUNA TAPIA.**

Por ser el gran aliento en mi vida y contar con su apoyo físico y moral.

### **AL DR. RAMÓN RODRÍGUEZ JUÁREZ.**

Por su apoyo durante el presente seminario.

### **AL DR. RAÚL DÍAZ PÉREZ.**

Por su dedicación en la realización de la presente tesina.

### **A TODOS MIS COMPAÑEROS.**

Con los cuales realicé y conviví diariamente durante cuatro años.

### **UN AGRADECIMIENTO ESPECIAL.**

Felipe Vega Torres.  
Arturo Villanueva Bazan.

## INDICE.

PAGINAS.

### CAPITULO 1.

Hipertensión Arterial Sistémica y Farmacología Antihipertensiva _____	1
Introducción _____	2
Definición _____	2
Clasificación _____	4
Fisiopatología _____	6
Epidemiología _____	10
Prevalencia _____	10
Fisiopatología de la Hipertensión Arterial _____	12
Signos y Síntomas Diagnósticos _____	15
Estudios de Laboratorio y Gabinete para el Diagnostico de la hipertensión Arterial _____	18
Clasificación de los Antihipertensivos _____	19
Farmacodinamia y Farmacología de las Drogas Antihipertensivas _____	22

### CAPITULO 2.

Dolor e Inflamación y Farmacología Antiinflamatoria y Analgésica _____	39
Introducción _____	40
Vías de Conducción del Dolor _____	40
Sistema Nervioso Central _____	42
Neuroquímica _____	42
Respuesta Inflamatoria _____	43

Clasificación	44
Fisiología de la Respuesta Inflamatoria	46
Dolor Orofacial	50
Farmacología de los Analgésicos/Antiinflamatorios	52
Los salicilatos	53
AINES no Salicilicos	60

### CAPITULO 3.

#### Interacciones Medicamentosas entre Antihipertensivos y

Antiinflamatorios no Esteroideos	79
----------------------------------	----

Interacciones Medicamentosas	80
------------------------------	----

Manejo Farmacológico Analgésico Antiinflamatorio desde el punto de vista Odontológico y la Interacción con los Antihipertensivos	86
--	----

CONCLUSIONES	87
--------------	----

BIBLIOGRAFIA	91
--------------	----

CAPITULO

I

HIPERTENSIÓN

ARTERIAL SISTÉMICA

Y

FARMACOLOGÍA

ANTIHIPERTENSIVA.

# **HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA.**

## **INTRODUCCIÓN.**

La hipertensión arterial sistémica es un grave problema de salud pública en el mundo, es la enfermedad crónica más frecuente en México, contribuyendo a mayores complicaciones vasculares, cerebrales y renales (1).

Este es el principal motivo de la consulta médica. Su prevalencia aumenta de acuerdo a la edad y al sexo (mayores de 40 años y de sexo masculino).

En la actualidad la morbilidad ha disminuido en gran parte por los avances terapéuticos. Cualquier contacto médico con el paciente es motivo para la toma de la presión arterial (PA) incluyendo la consulta odontológica, ya que el conocimiento de esta enfermedad y su tratamiento son importantes para la terapéutica de los trastornos orales y dentales. En nuestro caso, como dentistas se tiene la posibilidad de detectar nuevos casos de hipertensión, por lo que se tienen que realizar controles semestrales de los pacientes(2).

## **DEFINICIÓN.**

“Es la elevación de la presión arterial por arriba de las cifras consideradas como normales dadas por la OMS, es decir, para valores diastólicos mayores a 95 mmHg y sistólicos mayores a 160 mmHg en adultos y mayores a 90 mmHg en diastólica y mayores a 140 mmHg en sistólica para niños” en más de tres ocasiones diferentes. Ahora bien se define a la hipertensión arterial primaria, acelerada aislada y secundaria como:

**Hipertensión Arterial Primaria Precoz.-** Se define como la elevación crónica anormal de la tensión en reposo sistólica, diastólica, o ambas; Puede dar

origen a: coronariopatías, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, evento vascular cerebral, y arteriopatía periférica entre algunas; Por motivos obvios, la detección de la PA alta en la consulta dental se le comunicará al paciente más como un hallazgo que como un diagnóstico de HTA; A esto se le conoce como "Hipertensión lábil" o "PA elevada transitoria", esto hace que el gasto cardíaco aumente. En un individuo con antecedentes heredo familiares de HTA podría desarrollar un HTA también de tipo crónico.

Los síntomas son escasos o inexistentes durante algunos años, pero pueden presentar sensación de inestabilidad, cefaleas matutinas, nicturia, visión borrosa, y sentimientos de depresión y en ocasiones impotencia sexual. En un desarrollo crónico se puede presentar angina de pecho, accidente isquémico transitorio, como consecuencia de una coronariopatía o Evento Vascular Cerebral subyacente.

**Hipertensión Arterial Acelerada (grave o maligna).**- Se define como aquella cuyas cifras de tensión diastólica superan 125 mmHg junto a daño hístico a nivel cardíaco, ocular o edema de disco óptico. Requiere de tratamiento "URGENTE", ya que puede conducir a la muerte.

**Hipertensión Sistólica Aislada.**- Se observa en determinados trastornos metabólicos como la tirotoxicosis y en ancianos, cuyos grandes vasos incluida la aorta han perdido elasticidad. Se recomienda la reducción cuidadosa de la presión arterial vigilándola estrechamente en posición de bipedestación para evitar súbitas reducciones del gasto cardíaco y de perfusión cerebral.

**Hipertensión Arterial Secundaria.**- Se debe considerar en pacientes por debajo de 40 años, en ellos se requiere evaluación exhaustiva a nivel renal y de las suprarrenales con arteriografía ó angiografía renal, determinar niveles de renina, aldosterona y productos de secreción de un feocromocitoma (2).

De acuerdo a esto clasificamos a la hipertensión arterial en adultos por su severidad como sigue:

## CLASIFICACIÓN.

**HIPERTENSIÓN PRIMARIA.-** Es la que se adquiere por factores predisponentes, malos hábitos de vida, estrés, etc.

**HIPERTENSIÓN ESENCIAL O IDEOPATICA.-** Es de naturaleza genética.

### CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN ADULTOS A PARTIR DE LOS 18 AÑOS. \*

PA en mmHg	CATEGORÍA. **
<b>PAD (DIASTÓLICA).</b>	
< 85	PA NORMAL
85-89	PA NORMAL ALTA
90-104	HTA LEVE
105-114	HTA MODERADA
>115	HTA GRAVE

<b>PAD (SISTÓLICA)</b>	
<140	PA NORMAL
140-159	HTAS LÍMITE AISLADA
>160	HTAS AISLADA

\*CLASIFICACIÓN BASADA EN LA MEDIA DE 2 Ó MÁS LECTURAS DE LA PA EN DOS O MÁS OCASIONES DISTINTAS.

\*\* LA CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN SISTÓLICA LÍMITE AISLADA (PAS 140-159 mmHg) O DE HIPERTENSIÓN SISTÓLICA AISLADA (PAS >160 mmHg) PASA AL PRIMER LUGAR SI LA PERSONA PRESENTA UN PA NORMAL ALTA (PAD DE 85 A 89 MM Hg). LA CLASIFICACIÓN DE PA NORMAL ALTA (PAD 85 A 89 mmHg) PASA AL PRIMER LUGAR SI LA MISMA PERSONA PRESENTA UNA PA NORMAL ALTA (PAS < 140 mmHg) (2).

Tipos de hipertensión arterial:

Hipertensión Arterial Esencial:

- Aumento de volumen.
- Aumento de las resistencias.
- Aumento del gasto cardíaco.

Hipertensión Arterial Secundaria.:

- **1.- NEFROGENA:**

- a) Glomerulonefritis crónica.
- b) Pielonefritis crónica.
- c) Glomerulonefritis diabética.

- **2.- RENOVASCULAR:**

- a) Estenosis congénita de la arteria renal.
- b) Arteritis de Takayasu.
- c) Obstrucción ateromatosa.

- **3.- ENDOCRINA:**

- a) Hipercortisismo.
- b) Aumento de las catecolamina.
- c) Aldosteronismo primario.

d) Anticonceptivos.

- 4.- COARTACIÓN AORTICA.
- 5.-ESCLEROSIS AORTICA.
- 6.-PÓLICITEMIA VERA O SECUNDARIA.

Es importante ahora mencionar algunos de los factores que modifican el comportamiento de la presión arterial tales como:

- Edad.
- Sexo.
- Raza.
- Padecimientos concomitantes como la diabetes.

### **FISIOPATOLOGÍA.**

Las resistencias arteriales periféricas de la circulación sistémica, guardan una relación directa con la tensión. La mayor parte de ésta resistencia radica en las arteriolas y en especial en las aferentes del riñón, dado que recibe esta zona la cuarta parte del gasto cardiaco. La resistencia es inversamente proporcional al flujo sanguíneo, es decir:

$$R=T/F$$

R: RESISTENCIA TOTAL.

T: TENSIÓN MEDIA.

F: FLUJO SISTÉMICO.

Ahora, definiremos los tipos de hipertensión arterial secundaria crónica, de acuerdo a su causa y su acción a tomar para su curación quirúrgica. Cuadros 1-4.

**Cuadro 1. TIPOS DE HAS SECUNDARIA CRÓNICA CURABLES O MEJORABLES  
CON CIRUGÍA.**

<b>CAUSAS</b>	<b>MECANISMOS</b>
+ OBSTRUCCIÓN DE LA ARTERIA RENAL. TUMORES PRODUCTORES DE RENINA	ESTIMULACIÓN EXCESIVA DEL EJE RENINA ANGIOTENSINA
HIPERCALCEMIA SECUNDARIA A UN TUMOR DE PARATIROIDES	EXCESO DE CALCIO
+ ENFERMEDAD ADRENOCORTICAL + SX. CUSHING ALDOSTERONISMO PRIMARIO	RETENCIÓN DE NA. HABITUALMENTE CON SUPRESIÓN DE LA RENINA PLASMÁTICA A TRAVÉS DE MECANISMOS DE RETROACCIÓN.
+ ENFERMEDAD MEDULAR SUPRARRENAL + FEOCROMOCITOMA TUMORES SUPRARRENALES DE TIPO CROMAFIN	EXCESO DE SECRECIÓN DE CATECOLAMINAS
COARTACIÓN DE LA AORTA	AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS Y ESTIMULACIÓN DEL EJE RENINA ANGIOTENSINA
TUMOR CEREBRAL	FACTORES REGULARES CEREBRALES
FÍSTULA AURICULOVENTRICULAR	HTA SISTÓLICA A TRAVÉS DE UN AUMENTO DEL GASTO CARDIACO.

**CUADRO 2 TIPOS DE HTA SECUNDARIA CRÓNICA CURABLES O MEJORABLES CON MEDICACIÓN**

✦ HIPERTIROIDISMO	CORRECCIÓN METABÓLICA
HIPOTIROIDISMO	CORRECCIÓN METABÓLICA
PIELONEFRITIS	ANTIBIÓTICO TERAPIA

**CUADRO 3 TIPOS DE HTA SECUNDARIA CRÓNICA CURABLES O MEJORABLES CON UNA REDUCCIÓN O ELIMINACIÓN DE SUSTANCIAS RESPONSABLES.**

AGENTES PARA EL CONTROL DE LA NATALIDAD, ESTRÓGENOS REGALIZ SIMPÁTICO MIMÉTICOS (DESCONGESTIONANTES NAALES, PASTILLAS PARA ADELGAZAR, ANORÉXICOS, HORMONAS TIROIDEAS) ALIMENTOS CON CONTENIDO DE TIRAMINOL (QUESOS SUJETOS BAJO TX. CON INHIBIDORES DE LA AMINOOXIGENASA.	ALTERACIONES DEL EJE RENINA ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA
ALCOHOL	EFECTO VASOPRESOR

**CUADRO 4. TIPOS DE HTA SECUNDARIA PARA LOS CUALES EL TRATAMIENTO MÉDICO QUIRÚRGICO DISMINUYE SOLO LOS EFECTOS ADVERSOS.**

<ul style="list-style-type: none"><li>✦ NEFROPATIA PERINQUIMATOSA</li><li>✦ ENFERMEDAD POLIQUISTICA</li><li>✦ CONECTIVOPATIAS (LUPUS)</li><li>✦ GLOMÉRULONEFRITIS DIABÉTICA</li><li>✦ HIDRONEFROSIS RENAL</li><li>✦ ACROMEGALIA</li><li>✦ CARCINOMA DE CUADRIPLEJIA</li><li>✦ PORFIRA</li><li>✦ ENVENENAMIENTO POR PLOMO</li><li>✦ ENFERMEDAD DE PAYET</li><li>RIGIDEZ AORTICA</li></ul>	<p>CAMBIOS EN LA FUNCIÓN RENAL EJE RENINA ANGIOTENSINA O FUNCIONES CARDIOVASCULARES</p>
--	---

(2).

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.**

Se calcula que el 30% de la población mundial es hipertensa.

En USA y otros países de Occidente se han observado una disminución progresiva del índice de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Por lo que se estima que cada año fallecen más de 900000 habitantes en USA. En varios países económicamente desarrollados la mortalidad por enfermedad cardiovascular ha aumentado con rapidez y se ha convertido en la causa principal de muerte. De todos los factores de riesgo modificables por la enfermedad cardiovascular, la hipertensión es la más importante debido a su elevada prevalencia en la población en general (3).

En un estudio realizado con pacientes que acuden a la FACULTAD DE ODONTOLOGÍA para su atención dental de nuevo ingreso, en la clínica de admisión se les realizó la historia clínica inicial a una muestra de 17666 pacientes mayores de 18 años el 6.9 % (1219 pacientes) resultaron positivos con hipertensión arterial sistémica, durante el periodo de Enero 8 a Septiembre 14 del 2001. (4)

### **PREVALENCIA.**

En la última encuesta en USA el 24% (43186000 hab.), Satisfacen los criterios para ser hipertensos; Información dada por el Quinto Comité para la Detección Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión, esta prevalencia aumenta conforme la edad del individuo por lo que el 10% la padecen individuos de 18 a 29 años y aumenta de un 50 a 70 % en la sexta y séptima década de la vida.

Prevalencia (%) de la hipertensión por edades, género y grupo étnico en adultos con edades de 18 a 74 años en USA de 1988-1991. (\*).

EDAD	VARONES			MUJERES		
	AFRO-AMERICANOS	BLANCOS	MÉXICO-AMERICANOS	AFRO-AMERICANAS	BLANCAS	MÉXICO-AMERICANAS
18-29	6.4	3.3	3.4	2.3	1.0	0.9
30-39	22.5	13.2	7.6	11.2	6.9	4.4
40-49	35.2	22.0	24.8	33.2	11.3	10.5
50-59	53.3	37.5	38.4	47.8	33.0	28.8
60-74	71.2	51.1	44.3	73.9	50.0	53.0

(\*). La hipertensión se define como la presión arterial promedio  $\geq 140$  mmHg o más y/o diastólica  $\geq 90$  mmHg o más durante tratamiento con antihipertensivos. Datos tomados del Third National Health and Nutrition Examination Survey, Phase I, 1988 a 1991 (3).

En México, la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas en el periodo de 1994 a 1996 informó una frecuencia de 23%/año siendo la enfermedad crónica más común en el país y principalmente constituyendo un padecimiento de medios urbanos, un 60% de los casos corresponde a una hipertensión leve (3).

La edad de aparición está entre el tercero y quinto decenio de la vida, su prevalencia se incrementa con los años y se calcula que 60% de los individuos por arriba del séptimo decenio de edad es hipertenso. No existe mucha diferencia en cuanto al sexo.

Su morbilidad es relativa por lo que se constituye como un factor de riesgo en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, cerebrales y renales en función de los valores diastólicos.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

La regulación normal de la presión arterial depende de una serie de mecanismos que cada vez son mejor conocidos, y quizá tengan su eje en los barorreceptores a lo largo del árbol circulatorio. Por este sistema es posible detectar cambios en la presión arterial y transmitirse al SNC de donde parten respuestas que permiten mantener los valores de presión arterial dentro de ciertos límites; cualquier trastorno a este nivel puede ocasionar hipertensión arterial sistémica.

Otro mecanismo de control de la presión arterial es el eje renina angiotensina aldosterona.

Actualmente se sabe que el endotelio vascular también participa en el control de la presión arterial a través de la producción de varias sustancias. El factor relajante depende del endotelio, cuya existencia se conoce desde 1988, es un vasodilatador potente que actúa sobretudo en arterias de resistencia, aunque tiene efecto sobre las venas. En la actualidad se sabe que se trata del óxido nítrico sintetizado por el endotelio vascular a partir de la L-arginina y siendo el óxido nítrico sintetasa la enzima clave en su producción, con vida media de segundos.

Los efectos fundamentales del óxido nítrico son vasodilatación y antiagregación plaquetaria y muy probablemente sea el principal regulador de la presión arterial, de hecho, se ha propuesto que el sistema cardiovascular es un sistema de vasodilatación sostenida mediada por óxido nítrico, y la hipertensión arterial es la pérdida de dicho estado de vasodilatación.

La actividad del óxido nítrico sintetasa es deficiente en sujetos con

hipertensión, de hecho la producción de óxido nítrico (y sus valores arteriales) se encuentran disminuidos en hipertensos y sus efectos a nivel arterial se encuentran bloqueados. En procesos que cursan con hipertensión arterial, circulan inhibidores endógenos del óxido nítrico sintetasa (ONS) y la existencia de placas de ateroma en los vasos sanguíneos atenúa el efecto vasodilatador de la ONS en los mismos, pero se desconoce si todos estos fenómenos son causa de la hipertensión.

Otro factor endotelial que participa de alguna forma en la fisiopatología de la hipertensión sistémica es la familia de péptidos conocida como endotelinas con tres miembros documentados actualmente (todos ellos contienen 21 aminoácidos) E1, E2, E3, las moléculas se producen en el endotelio de las grandes arterias y por lo menos E3 en el SNC donde probablemente funcione como neurotransmisor. a nivel vascular actúa en el músculo liso adyacente como hormona con efecto sistémico. La E2 es la sustancia vasoconstrictora más potente que se conoce, sus efectos son vasoconstricción, cronotropismo e inotropismo positivos y debe ser un regulador fisiológico del tono vascular. A cifras altas inhibe la liberación renal de renina, todo ello es mediado por un incremento de la concentración intracelular de calcio a través de por lo menos dos vías, una de ellas sensible y otra resistente a antagonistas del calcio.

También a nivel endotelial y muscular, en arterias, corazón, riñones, cerebro y prácticamente en todo el organismo se ha encontrado producción local de renina, angiotensina y ECA, lo cual funciona como un sistema autócrino que controla las resistencias vasculares a nivel local, así como algunas funciones tisulares, por ejemplo, tiene efecto mitógeno sobre el músculo liso.

Se sabe que la actividad simpática se encuentra aumentada en algunos, pero no en todos los hipertensos, lo cual podría deberse a un reajuste del umbral de los barorreceptores. La actividad plasmática de renina se encuentra

incrementada en 15% de los hipertensos, por lo cual hay 85% de hipertensos con actividad plasmática de renina normal o baja.

La presión arterial es mantenida por tres factores fundamentales:

- El volumen sanguíneo.
- Las resistencias periféricas.
- El gasto cardíaco.

Cuando los mecanismos anormales aumentan en forma inapropiada cualquiera de ellas, el resultado será la elevación de la presión arterial (PA).

En condiciones normales los factores hemodinámicos que mantienen la PA son regulados por hormonas provenientes del sistema nervioso autónomo (aminas simpaticomiméticas) que tienen efectos directos sobre los receptores alfa-adrenérgicos y beta-adrenérgicos, tanto de los vasos sanguíneos como del corazón. Así mismo los factores humorales como las hormonas con efectos mineralocorticoides, las prostaglandinas y el sistema renina-angiotensina-aldosterona que influye en forma por demás importante y compleja en el mantenimiento de la PA.

#### A. Factores Neurogénicos.

Impulsos adrenérgicos que liberan norepinefrina de las terminaciones nerviosas posganglionares, produciendo una estimulación en los receptores alfa y beta adrenérgicos de los vasos sanguíneos y el corazón.

## B. Factores Humorales.

Disminución del volumen circulante (hemorragias, deshidratación, trasudado excesivo, etc) produciendo disminución de la PA y por lo tanto de la perfusión renal.

**Sodio e hipertensión arterial**, el incremento en la concentración de sodio en la pared de los vasos arteriales aumenta su reactividad al efecto de las catecolaminas la cual culmina con vasoconstricción y aumento de las resistencias periféricas.

**Insulina**, posee un poderoso efecto trófico sobre el músculo liso arterial y las células endoteliales a través de los receptores específicos para insulina, por lo cual promueve la síntesis proteica e hipertrofia del músculo arteriolar y así mismo eleva la PA por otros dos mecanismos que son la secreción de catecolaminas y la reabsorción renal de sodio.

**Hormonas adrenocorticales**, la secreción excesiva de las hormonas secretadas por la corteza suprarrenal (cortisol, 18-hidroxycorticosterona) produciendo retención excesiva de sodio y agua en el riñón.

**Papel del endotelio en la Hipertensión Arterial**, En condiciones normales el endotelio secreta sustancias vasoconstrictoras (endotelina) y sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico y prostaglandinas) cuando predomina el sistema vasoconstrictor provoca un aumento en la PA.

## C. Otros factores que influyen en el aumento de la Presión Arterial.

La concentración de iones calcio ( $Ca^{++}$ ) en la pared arterial produciendo vasoconstricción y aumento de las resistencias periféricas (5).

## SIGNOS Y SÍNTOMAS DIAGNÓSTICOS.

Es importante enfatizar que la hipertensión arterial en si, no dá síntomas, a no ser que las cifras se encuentren extremadamente elevadas (mayores a 160 mmHg en sistólica y mayores a 110 mmHg en diastólica), que aparezcan en paroxismos o por una de sus complicaciones, p.ej. Evento Vascular Cerebral ; por éste motivo la mayoría de las veces se le encuentra por medio de exámenes rutinarios. Se debe tener en cuenta la astenia, la debilidad muscular, las lipotimias y/o síncope, ya que son manifestaciones que sugieren hipokalemia (arritmias graves) lo cual es un componente habitual del aldosteronismo primario; Así mismo, son de igual importancia la diaforesis, las palpitaciones, el nerviosismo y la cefalea.

Son importantes los siguientes antecedentes: Antecedentes familiares de hipertensión arterial, la edad del paciente (menores de 30 años y sin antecedentes familiares sugiere una forma secundaria del padecimiento), antecedentes familiares de gota, estos tres últimos en el paciente.

A la exploración física los datos que nos sugieren hipertensión arterial son los siguientes:

- ♣ Palidez de las mucosas y tegumentos lo cual traduce anemia y esta es frecuente en la nefropatia crónica complicada con insuficiencia renal.
- ♣ La presencia de soplos arteriales:
  - a) Soplos sistólicos en la espalda sugieren coartación aórtica.
  - b) Soplos sistólicos en carótidas o subclavia especialmente en ausencia de algunos de los pulsos radiales, sugieren arteritis.
  - c) Soplo sistólico continuo en abdomen alto o regiones lumbares sugiere estenosis arterial renal.

✦ Pulsos arteriales:

- a) La ausencia de algunos de los pulsos periféricos, sugiere arteritis.
- b) La ausencia de pulsos femorales, sugiere coartación de la aorta.

✦ Examen del fondo de ojo buscando retinopatía hipertensiva.

✦ Signos clínicos de cardiopatía hipertensiva:

- 1) Ápex con localización normal (ausencia de cardiomegalia) pero con levantamiento sistólico sostenido (sobrecarga sistólica). Frecuentemente IV ruido palpable.
- 2) Soplo sistólico aórtico de tipo expulsivo, lo cual traduce esclerosis aórtica.
- 3) II ruido en foco aórtico reforzado y de carácter metálico. La presencia del IV ruido, por disminución de la distensibilidad ventricular impuesta por la hipertrofia traduce cardiopatía hipertensiva.

■ La presencia de cianosis universal sugiere una relación de la hipertensión con hiperglobulia.

■ Signos clínicos de hipercortisismo (Cushing) como causa de la hipertensión arterial.

■ Buscar tofos en las regiones particulares que establecen el diagnóstico de gota.

■ La virilización sugiere un síndrome adrenogenital (5).

## **ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL.**

- **Química Sanguínea.**
  - Aumento de la urea y creatinina (insuficiencia renal).
  - Hiperuricemia (gota).
- **Biometría Hemática.**
  - Anemia IRC (Insuficiencia Renal Crónica).
  - Hiperglobulia.
- **Electrolitos.**
  - Hipokalemia (aldosteronismo).
  - Hiperkalemia (IRC).
  - Hipocalcemia (IRC).
  - Hiperfosfatemia (IRC).
  - Hipercalcemia con Hipofosfatemia (hiperaldosteronismo).
- **Equilibrio ácido-base:**
  - Acidosis metabólica (IRC).
  - Alcalosis metabólica (aldosteronismo primario).
- **Examen General de Orina.**
  - Hipotenuria persistente (daño tubular).
  - Piocytes en el sedimento urinario (posible infección urinaria).
  - Cilindros hialinos (daño tubular).
  - Cilindros granulosos (daño glomerular).
  - Albuminuria (daño glomerular).
- **Urocultivo.**
- **Determinación de Renina Plasmática.**
- **Determinación de 17-hidroesteroides y 17-cetosteroides.**
- **Rx. Simple de Abdomen.**
- **Urografía Excretora.**
- **Renogramas.**
- **Gammagrama Renal.**

- Arteriografía Renal Selectiva.
- TAC Renal.
- USG Renal.
- Rx de Tórax.
- Electrocardiograma.
- Fonomecanocardiograma.
- Ecocardiograma.

(5).

## **CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS.**

A) Hipotensores por disminución del volumen sanguíneo: Diuréticos.

B) Depresores Cardiacos: Bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta, cuya acción es la disminución del volumen minuto cardiaco y por ende de la PA.

C) Vasodilatadores Arteriales de Acción Periférica: Los bloqueadores gangliopléjicos (actualmente en desuso) éstos actúan en la neurona simpática posganglionar, son alcaloides de la rauwolfia (reserpina); Así como, drogas simpaticopléjicas (guanetidina) que es un bloqueante neuronal presináptico; Las drogas bloqueantes alfa-adrenérgicas y los Inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) como el CAPTOPRIL derivado de la prolina; y los vasodilatadores directos músculo trópico como las hidralazinas (hidralazina) vasodilatador arteriolar; Las piperidinopirimidinas (minoxidil); ferricianuros (nitroprusiato sodico) para crisis hipertensivas.

D) Vasodilatadores Arteriolaes de acción central, derivados de la Imidazolina, que actúan por estimulación de los receptores adrenergicos alfa-2 en bulbo, igualmente actúan las dihidroxifenitaminas (metildopa).

E) Vasodilatadores Venosos; Estos producen dilatación de los vasos de capacitancia con estancamiento sanguíneo, reducción del retorno venoso, del gasto cardiaco y por consiguiente de la presión arterial (la guanetidina) (6).

Por consiguiente los antihipertensivos se dividen en cuatro categorías:

A.-DIURÉTICOS.

B.-INHIBIDORES SIMPÁTICOS.

C.-INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (IECA).

D.-VASODILATADORES DIRECTOS (6).



## FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA DE LAS DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS .

DIURÉTICOS. (EDENOL, furosemida; DICLOTRIDE, hidroclorotiazida; HIGROTON 50, clortalidona) .

Estos fármacos en primera instancia reducen la PA en promedio 30 mmHg en sistólica y 15 mmHg en la diastólica y su efecto aparece a los 2 ó 3 días de inicio del tratamiento por vía oral (VO), se produce una depleción de agua y sodio por el riñón (acción diurética y natriurética ) y una reducción del líquido extracelular y del plasma sanguíneo. Además tiene la propiedad de aumento de la respuesta de otros agentes antihipertensivos (principalmente los IECAS "CAPTOPRIL"). En términos generales estos medicamentos producen trastornos por depleción de potasio e hipokalemia y azoemia si existe insuficiencia renal a excepción de la furosemida y bumetadina que pueden darse a pacientes urémicos, Cuadro 5, (6,8-10)

## CARACTERÍSTICAS DE LOS DIURÉTICOS EN EL TRATAMIENTO

### ANTIHIPERTENSIVO.

#### CUADRO 5

Fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión citados según la localización de su acción.

Localización de la acción	Fármaco	Dosificación	Indicaciones	Contraindicaciones precauciones	Efectos colaterales frecuentes o peculiares
<b>DIURÉTICOS</b>					
Túbulo renal	Tiácidas p.ej. Hiclorotiacida.	Según fármaco específico Oral: 12.5-25 mg . al día o dos veces al día.	Hipertensión leve, como complemento en las formas moderadas o graves.	Diabetes mellitus, hiperuricemia, hiperaldosteronismo primario.	Reducción de potasio, hiperglucemia, hiperuricemia, hipercolesterolemia, dermatitis, púrpura, depresión, hiperkalemia.
	De asa: p. ej. Furosemida	Oral: 20-80 mg 2 ó 3 veces al día.	Hipertensión leve, como complemento en la hipertensión maligna grave, especialmente en la insuficiencia renal.	Hiperuricemia, hiperaldosteronismo primario.	Reducción de potasio, hiperuricemia, hiperglucemia, hipocalcemia, discrasias sanguíneas, erupciones, náuseas, vómitos, diarrea.
	Ahorradores de potasio: Espinolactona	Oral: 2.5mg. 2 a 4 veces a día.	Hipertensión debida a hipermineralocorticismo, coadyuvante de las tiácidas.	Insuficiencia renal.	Hiperkalemia, diarrea, ginecomastia. Irregularidades menstruales, hipercalcemia, náuseas, vómito, calambres en las piernas, nefrolitiasis, trastornos digestivos.
	Triamtereno	Oral: 50-100 mg 1 ó 2 veces al día.			
	Amilorida	Oral: 5-10 mg al día.			

TOMADO DE HARRISON "PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA"

**BLOQUEANTES BETA-ADRENERGICOS. (LOPRESOR 100,metoprolol; INDERALICI, propanolol; TENORMIN, atenolol).**

**FARMACODINAMIA.** Estas drogas producen un descenso de la presión arterial por el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos en el corazón, riñón y SNC, con lo que se produce disminución del gasto cardiaco lo que produce un descenso tensional cuando la resistencia periférica disminuye con la consiguiente vasodilatación por acción central y supresión de la liberación de la renina.

**FARMACOCINÉTICA.** La droga se distribuye por todos los órganos y especialmente pulmón, hígado y riñón, muy poco atraviesa la barrera placentaria. Se metaboliza en todo el organismo y especialmente en el hígado por conjugación y formación de glucurónidos y se excreta en la orina en 5% libre y 95% como metabolitos inactivos, su vida media de eliminación es de 4 horas.

Además produce hipotensión ortostática, en posición de pie dando mareos; en el aparato gastrointestinal (GI) produce náuseas, cólicos y diarrea; en el aparato respiratorio (AR) hay bronco espasmo y sibilancias en pacientes asmáticos; en el sistema nervioso (SN) hay astenia, calambres, depresión mental y pesadillas; en el aparato genito-urinario (GU) hay dificultades para la micción y trastornos en la eyaculación Cuadro 6, (6,8-10).

## CARACTERÍSTICAS DE LOS BLOQUEADORES BETA-ADRENERGICOS EN EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.

**CUADRO 6**

Fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión citados según la localización de su acción

Localización de la acción	Fármaco	Dosificación	Indicaciones	Contraindicaciones precauciones	Efectos colaterales frecuentes o peculiares
---------------------------	---------	--------------	--------------	---------------------------------	---

### AGENTES ANTIADRENERGICOS

Central	Clonidina	Oral 0.05-0.6mg. 2 veces al día.	Hipertensión leve o moderada, enfermedad renal con hipertensión.		Hipotensión postural, somnolencia, sequedad de boca, hipertensión de rebote tras la interrupción brusca, insomnio.
	Guamabenz	Oral 4-16 mg. 2 veces al día.			Hipotensión postural, sedación, fatiga, diarrea alteraciones de la eyaculación, fiebre, gastroenteritis.
	Guafacina	Oral 1-3mg. al día.			galección, prueba de Coombs positiva (ocasionalmente asociada a hemolisis, hepatitis crónica activa, colitis ulcerosa, síndrome de tipo lupus).
	Metildopa (también actúa bloqueando los nervios simpáticos)	Oral 250-1000 mg. 2 veces al día. Rf: 250-1000mg. cada 4-6 h. (puede aparecer tolerancia)	Hipertensión ligera o moderada (oral) hipertensión maligna (Rf).	feocromocitoma, hepatopatía activa (Rf), durante la administración de inhibidores de la MAO.	
Ganglios autónomos	Trimeztina	Rf: 1-4 mg/min.	Hipertensión grave o maligna.	Coronariopatía grave, insuficiencia vascular cerebral, diabetes mellitus (en tratamiento con hipoglucemizantes), glaucoma, prostatismo.	Hipotensión postural, síntomas visuales, sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, impotencia.
Terminaciones nerviosas	Alcaloides de la rauwolfia: Reserpina	Oral 0.05-0.25 mg al día	Hipertensión leve o moderada, es pacientes jóvenes	feocromocitoma, úlcera péptica, durante la administración de inhibidores de la MAO.	Depresión, pesadillas, congestión nasal, dispepsia, diarrea, impotencia.
	Guametidina	Oral 10-150mg al día.	Hipertensión moderada o grave.	feocromocitoma, coronariopatía grave, insuficiencia vascular cerebral durante la administración de inhibidores de la MAO.	Hipotensión postural, bradicardia, sequedad de la boca, alteraciones de la eyaculación, retención de líquidos y asma.
	Guandrel	Oral 5-50mg Orales 2 veces al día.			

**CUADRO 4 CONTINUACIÓN.**

Fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión citados según la localización de su acción

Localización de la acción	Fármaco	Dosificación	Indicaciones	Contraindicaciones precauciones	Efectos calaterales frecuentes o peculiares
<b>AGENTES ANTIADRENERGICOS</b>					
Receptores alfa	Fentolamina	IV:1-5 mg en embolada.	Sospecha o evidencia de feocromocitoma.	Coronariopatía grave	Taquicardia, debilidad mareos, rubor.
	Fesozibenzamina	Oral:10-50mg 1 ó 2 veces al día (puede aparecer tolerancia)	Feocromocitoma demostrado.		Hipotensión postural, taquicardia, miosis, congestión nasal, sequedad de boca.
	Prazosin	Oral:1-10mg 2 veces al día.	Hipertensión leve o moderada.	Utilizar con precaución en los ancianos.	Síncope súbito, cefalea, sedación, mareos, taquicardia, efecto anticolinérgico y retención de líquidos.
	Terazosin	Oral:1-20mg al día			
Receptores beta	Propranolol	Oral:10-120mg 2 a 4 veces al día.	Hipertensión leve o moderada (especialmente si hay signos de hiperdinamia circulatoria), con coadyuvante de las hidralazinas.	Insuficiencia cardíaca congestiva, asma diabetes mellitus (en tratamiento con hipoglucemiantes), durante la administración de inhibidores de la MAO.	Mareos, depresión, broncoespasmos, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, insuficiencia cardíaca, fatiga, fenómeno de Raynaud alucinaciones, hipertri-glicéridemia, hipercolesterolemia, pro-rixisis, la interrupción brusca puede desencadenar angina o lesión miocárdica en los pacientes con enfermedad cardíaca.
	Metoprolol	Oral:25-150mg 2 veces al día.			
	Nadolol	Oral:20-120mg al día.			
	Atenolol	Oral:25-100mg al día.		EPOC. Síndrome del seno enfermo. Bloqueo cardíaco de 2° o 3er grado.	
	Timolol	Oral:5-15mg 2 veces al día.			
	Betasolol	Oral:10-20mg/día			
	Carbetolol	Oral:2.5-10mg/día			
	Pindolol	Oral:5-30 mg 2 veces al día.			Menos bradicardia en reposo que otros betabloqueantes.
	Acetabtolol	Oral:200-600 mg 2 veces al día.			
	Receptor alfa/beta		Oral:100-600 mg 2 veces al día.		
Labetalol		IV:2 mg/min.			

TOMADO DE HARRISON "PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA"

**INHIBIDORES SIMPÁTICOS CENTRALES: DERIVADOS DE LA  
IMIDAZOLINA Y LA CLONINA.  
(DIXARIT; CATAPRES).**

**FARMACODINAMIA.** Produce un descenso en la PA sistólica, diastólica y media, en posición erecta se acompaña de disminución de la frecuencia cardíaca (FC). Esta droga produce una ligera disminución del volumen minuto cardíaco o bien un aumento debido a la bradicardia, la resistencia periférica disminuye al estar de pie, hay un ligero descenso del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular. Esta droga actúa por estimulación de los receptores adrenérgicos alfa a nivel del núcleo del tracto solitario, lo que produce depresión del centro vasomotor y por lo tanto de los impulsos simpáticos dando una vasodilatación arteriolar y descenso de la PA, así como estimulación del vago y bradicardia. A nivel periférico reduce la liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas lo que produce disminución de la PA y bradicardia.

**FARMACOCINÉTICA.** Se absorbe bien por vía oral y parenteral. El nivel plasmático máximo se obtiene a la hora de ingerido el fármaco y se mantiene por 24 horas en concentraciones bajas, el nivel plasmático terapéutico es de 1.5 ng/ml y el tóxico es de 2 ng/ml, atraviesa la barrera hematoencefálica. Sufre dos transformaciones hidroxilación y apertura del anillo de imidazolina. Se excreta en 48 horas, su vida media de distribución es de 10 minutos y de eliminación de 8.5 horas. Su toxicidad es de producir bradicardia, hipotensión ortostática, sedación, somnolencia, pesadillas y temblores, impotencia sexual, sequedad de boca, náusea y constipación (6,8-10).

**DIHIDROXIFENILAMINAS: METILDOPA. (ALDOMET; DOPAMET; NOVOMEDOPA).**

**FARMACODINAMIA.** Se administra por VO e IV su efecto inicia a las 2 ó 3 horas y dura de 24 a 36 horas. Produce una disminución de la resistencia periférica por vasodilatación arteriolar. El flujo sanguíneo renal no sufre mucha modificación. Produce una susceptibilidad a la noradrenalina, produciendo una doble respuesta presora, también disminuye la liberación de renina evidenciada por la reducción de la actividad plasmática de renina en sujetos hipertensos. Produce un bloqueo simpático por acción central a nivel de bulbo, estimulación de receptores alfa-adrenérgicos a nivel del núcleo del tracto solitario que provoca depresión del centro vasomotor y por ende de los impulsos simpáticos con la consiguiente vasodilatación arteriolar y descenso de la PA , la acción se debe a que la metildopa se transforma en alfa-metildopamina dentro de las vesículas simpáticas centrales y ésta última sustancia actúa como un falso neurotransmisor.

**FARMACOCINÉTICA.** Se absorbe 25% por el tracto GI y vía parenteral, su concentración plasmática se obtiene a las 3 horas, el volumen de distribución es de 0.7 l/Kg, se metaboliza en los microsomas hepáticos conjugándose con el ácido sulfúrico y sufre una metilación del 4%, se transforma en el SN en alfa-metildopamina y en alfa-metilnoradrenalina. Sus metabolitos se excretan rápidamente y se completa a las 36 horas. Su vida media es de alrededor de 100 minutos. Su toxicidad produce sedación, somnolencia, pesadillas, cefalea, astenia, fiebre, gripe, hipotensión ortostática, sequedad de boca, náuseas, vómito y diarrea. Esta contraindicada en pacientes con feocromocitoma (6,8-10).

## **BLOQUEANTES ALFA-ADRENERGICOS:**

**AMINOQUINAZOLINAS: PRAZOSINA. (MINIPRES; SINOZZARD).**

**FARMACODINAMIA.** Se administra por vía oral produce su efecto continuo a las 2 a 4 semanas de tratamiento. Puede originar hipotensión ortostática, mareos, lasitud y una pérdida de la conciencia. Puede haber ligero aumento del volumen minuto cardiaco, del volumen sistólico y de la FC, descenso neto de la resistencia periférica debido a la vasodilatación arteriolar y venosa, a nivel renal hay aumento del volumen plasmático renal y de la filtración glomerular. Actúa sobre los receptores alfa-adrenérgicos que los bloquea e impide la acción del neurotransmisor normal, la noradrenalina.

**FARMACOCINÉTICA.** Se absorbe bien por todas las vías, pero por la digestiva es un poco deficiente, el nivel plasmático máximo se produce a la hora de la ingesta y el nivel terapéutico es de alrededor de 5 ng/ml. Su biotransformación se produce en el hígado, se metaboliza por demetilación e hidrólisis y tanto él, como sus metabolitos se excretan por orina y heces vía eliminación biliar. La vida media inicial es de 12 minutos y la final de 3 horas. Su toxicidad es de sequedad de boca, constipación y/o diarrea, retención de sodio y agua, poliaquiuria e impotencia sexual (6,8-10).

**BLOQUEANTES ADRENERGICOS NEURONALES. (DIHYDERGOT, mesilato de dihidroergotamina; DETENSOL, NOVOPRANOL, INDERAL, clorhidrato de propanolol).**

**FARMACODINAMIA.** La aplicación IV ó IM provoca bradicardia y disminución de la PA en 3 a 4 horas disminuyendo el caudal sanguíneo renal y la filtración glomerular, el efecto máximo se logra a los 20 a 30 días y desaparece a las 2 a 4 semanas de concluido el tratamiento. El descenso de la PA se debe a la reducción de la resistencia periférica por vasodilatación arteriolar. Tiene un origen periférico por bloqueo simpático posganglionar y uno de origen central, depresión del centro vasomotor hipotalámico, produce depleción de las monoaminas (de noradrenalina) en tejidos periféricos inervados por el simpático, paredes arteriales, corazón, riñón, hígado, bazo, de catecolaminas en la médula suprarrenal y de serotonina en el intestino, riñón y plaquetas sanguíneas. Además puede producir reacciones extrapiramidales (parkinsonismo) a dosis elevadas; produce depleción de catecolaminas en el SNC y en el SNA, disminución de la PA, la FC, miopía, ptosis palpebral, salivación e hipotermia; Aumento de la secreción gástrica; bloqueo de la secreción de gonadotropinas lo que implica una inhibición de la menstruación e impotencia y feminización en el hombre.

**FARMACOCINÉTICA.** Se absorbe rápidamente en el tracto GI y pasa a la sangre en concentraciones de 2 ng/ml , se metaboliza en los microsomas hepáticos e intestino. La biotransformación es por demetilación e hidrólisis, los metabolitos inactivos y el alcaloide se excretan por el riñón e intestino. Su vida media es de 11.3 días. Su efecto toxico es somnolencia e insomnio, pesadillas, astenia, adinamia, disminución de la libido, temblores, parestesias, depresión mental (suicidio), reacciones extrapiramidales, convulsiones, vómitos, cólicos, fiebre y diarrea.

Se contraíndica a pacientes con depresión mental, úlceras gastroduodenales y enfermedad de Parkinson (6,8-10).

**DROGAS SIMPATICOPLÉJICAS. (APO-GUANETHIDINE, ISMELIN, sulfato de guanetidina).**

**FARMACODINAMIA.** Esta droga provoca descenso de la PA sistólica, diastólica y media en posición de pie, disminuye la FC y el volumen por minuto. El efecto de la Guanetidina comienza a los 5 a 10 minutos vía intravenosa con duración de 15 minutos, por vía oral inicia a la 4 a 6 horas, llega a l máximo a las 24 a 48 horas y se mantiene por 5 a 7 días. Su efecto se debe a la disminución del gasto cardiaco, del volumen minuto debido a la dilatación de los vasos de capacitancia en los que produce estancamiento sanguíneo con disminución del retorno venoso del corazón, reduce su fuerza y su frecuencia de contracción. Produce reducción del canal sanguíneo renal de la filtración glomerular. Debido al bloqueo simpático disminuye la liberación de la renina y su actividad plasmática además reduce el flujo sanguíneo cerebral.

Su modo de acción es:

- a) bloqueo de la liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas posganglionares,
- b) produce una depleción de las catecolaminas en los tejidos,
- c) disminuye la captación de las catecolaminas circulantes por las terminaciones simpáticas.

**FARMACOCINÉTICA.** La Guanetidina se absorbe en forma incompleta en el tracto GI y por vía parenteral se absorbe completamente, la excreción de sus metabolitos se transforma en los microsomas hepáticos, se excreta vía renal. Su vida media es de aproximadamente 5 días. Su toxicidad es hipotensión ortostática, bradicardia, retención de sodio y agua, insuficiencia renal, uremia, eyaculación deficiente y retrógrada, impotencia, náusea, vómito y diarrea. Se contraindica en pacientes con insuficiencia renal, coronaria y cerebrovascular y en pacientes con feocromocitoma (6,8-10).

**INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA: DERIVADOS DE LA PROLINA: CAPTOPRIL. (CAPOTENA, CARDIPRIL, CRYOPRIL, ECATEN, CAPTRAL, captopril).**

**FARMACODINAMIA.** Se administra por vía oral la cual provoca un descenso en la PA en posición supina y erecta que comienza al cabo de 15 minutos y llegando al máximo a los 60 a 90 minutos y dura de 2 a 3 horas, ésta respuesta es mayor en pacientes con niveles altos de renina plasmática que con niveles bajos. El nivel de angiotensina II desciende mientras que aumenta el de angiotensina I (lo que indica la inhibición de la enzima convertidora; el bloqueo de la producción de la angiotensina II lleva a una disminución de los niveles plasmáticos y urinarios de la aldosterona. Finalmente la actividad de renina plasmática aumenta por la ausencia de la retroalimentación negativa que normalmente ejerce la angiotensina II sobre la liberación de renina. En todos los casos la administración de diuréticos aumenta la acción antihipertensiva del Captopril, la cual se debe esencialmente a la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II, y el déficit de ésta última lleva a una vasodilatación arteriolar. La inhibición de la enzima convertidora por el Captopril es de tipo competitivo debido a la semejanza de estructura entre la angiotensina I y el Captopril.

**FARMACOCINÉTICA.** El Captopril se absorbe bien por todas las vías y en el tracto GI en alrededor del 75% de las dosis administradas se distribuye por todos los tejidos menos en el SNC y a través de la placenta, muy poco pasa a la leche materna; es metabolizado en una biotransformación compleja y el metabolito principal, el Captopril disulfuro es producido por oxidación, se excreta por la orina y una pequeña porción por las heces. Su vida media es de 4 a 16 horas. Su efecto tóxico provoca proteinuria, insuficiencia renal, neutropenia con hipoplasia medular, agranulocitosis, pérdida del gusto, erupciones morbiliformes y artralgias, Cuadro 7, (6,8-10).

## CARACTERÍSTICAS DE LOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.

### CUADRO 7.

Fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión citados según la localización de su acción

Localización de la acción	Fármaco	Dosificación	Indicaciones	Contraindicaciones precauciones	Efectos colaterales frecuentes o peculiares
---------------------------	---------	--------------	--------------	---------------------------------	---

### INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSIN

Enzima convertidora	Fármaco	Dosificación	Indicaciones	Contraindicaciones precauciones	Efectos colaterales frecuentes o peculiares
	Captopril	Oral: 12.5-75mg. 2 veces al día	Hipertensión leve a grave estenosis arterial renal.	Insuficiencia renal (reducir dosis) estenosis bilateral de la arteria renal, embarazo.	Leucopenia, pancitopenia, hipotensión, tos, angioedema, urticaria, fiebre, pérdida del gusto, insuficiencia renal en la estenosis bilateral de la arteria renal.
	Benazepril	Oral: 10-40 mg/día			Iguales que los del captopril, pero con menos signos de leucopenia, con quizá mayor frecuencia de tos y angioedema. Todos pueden darse una vez al día pero los efectos secundarios disminuyen fraccionando en dos tomas al día. El lisinopril se elimina más por la bilitis que los otros.
	Enalapril	Oral: 2.5-40 mg. al día			
	Enalaprilat	IV: 0.625-1.25 mg. durante 5 minutos, cada 6-8 horas			
	Fisinopril	Oral: 10-40 mg/día			
	Lisinopril	Oral: 5-40 mg/día			
	Quinapril	Oral: 10-80 mg/día			
	Ramipril	Oral: 2.5-20 mg/día			

TOMADO DE HARRISON "PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA"

**VASODILADORES DIRECTOS: HIDRAZINOFTALAZINAS:  
HIDRALAZINA. (ALAZINE, APRESOLINE, SUPRES).**

**FARMACODINAMIA.** Su administración provoca descenso de la PA sistólica, diastólica y media, en posición supina y erecta su acción es facilitada por los diuréticos. Por vía oral su efecto inicia a la hora y dura de 4 a 8 horas con aumento del volumen minuto cardiaco y taquicardia, aparecen alteraciones en el electrocardiograma en el segmento ST y la onda T indicadores de isquemia miocárdica relativa por el aumento del trabajo cardiaco, por tal razón provoca ataques anginosos en pacientes con lesiones coronarias. Además produce un aumento manifiesto del gasto cardiaco, del volumen sistólico y de la frecuencia cardiaca, con disminución de la resistencia periférica por vasodilatación arteriolar. Esta sustancia provoca una liberación de renina, con aumento de su actividad plasmática y una cierta retención renal de sodio y por ende de agua.

Su acción antihipertensiva se debe a una vasodilatación arteriolar periférica, por relajación directa de la musculatura lisa.

**FARMACOCINÉTICA.** Se absorbe bien por vía oral y parenteral, parte se metaboliza en el hígado; se excreta principalmente por el riñón; su vida media es de aproximadamente de 3 a 5 horas.

Las reacciones adversas son: taquicardia, palpitaciones, cefalea pulsátil, mareos, congestión nasal, ataques anginosos, infartos de miocardio, náuseas, vómito, constipación, temblor, insomnio, parestesias, calambres, astenia, ansiedad, desorientación, trastornos renales, anemia, leucopenia, impotencia sexual, urticaria, edema periorbitario y genital.

Está contraindicado en pacientes con alteraciones coronarias, angina de pecho e infarto de miocardio reciente (6,8-10).

## **PIPERIDINOPIRIMIDINAS: MINOXIDIL. (LONITEN, MINODYL).**

**FARMACODINAMIA.** Ésta sustancia provoca un descenso de la presión arterial sistólica y diastólica, un aumento del gasto y de la frecuencia cardiaca, en el electrocardiograma puede apreciarse un desnivel negativo del segmento ST y aplanamiento o inversión de la onda T, lo que indica isquemia miocárdica relativa por aumento del trabajo cardiaco, un aumento de la frecuencia y volumen minuto cardiaco, disminución de la resistencia periférica por vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo en el antebrazo y músculo de la pantorrilla, elevación de la actividad plasmática de la renina que puede deberse en parte a la activación del simpático, retención de sodio y agua provocando edema periférico.

**FARMACOCINÉTICA.** Se absorbe por todas las vías; el nivel máximo se obtiene a la hora para descender luego y desaparecer en 4 a 16 horas. Es metabolizada principalmente en el hígado y la más importante es la conjugación con el ácido glucurónico. Se excreta por el riñón durante la filtración glomerular, su vida media de eliminación es de 4.2 horas.

Su toxicidad produce taquicardia, palpitaciones, alteraciones electrocardiográficas, angina de pecho en pacientes con cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, derrame pericárdico, hipertensión pulmonar, hipertricosis y erupciones cutáneas morbilifórmes (6,8-10).

**FERROCIANUROS: NITROPRUSIATO SODICO.  
(NIPRIDE,NITROPRESS).**

**FARMACODINAMIA.** La aplicación intravenosa continua de ésta sustancia produce un descenso importante de la PA sistólica, diastólica y media, ésta se mantiene mientras se continúa la infusión intravenosa hasta por dos semanas. Se recomienda el uso concomitante con un diurético como la furosemida ya que refuerza la acción del nitroprusiato. El descenso de la PA se debe a la disminución de la resistencia periférica por vasodilatación arteriolar y relajación del músculo liso al igual que en las venas, disminución del tono venoso y del llenado ventricular lo que contrarresta la estimulación cardiaca refleja producida por el descenso tensional. Se dilatan los vasos de resistencia (arteriolas) y también los de capacitancia (venas) .

**FARMACOCINÉTICA.** Se absorbe poco en el tracto GI dando la formación de tiosanato de acción hipotensora. El nitroprusiato se administra IV y se distribuye por todos los órganos sufriendo una biotransformación dando iones nitrato y cianuro, a nivel de hígado se produce ion cianuro que se transforma en tiocianato por la enzima hepática rodanasa o transulfurasa.

El tiocianato se excreta por el riñón y su vida media es de 8 días. Su toxicidad aparece cuando se tiene una concentración sanguínea de 5 a 10 mg/dl y puede ser letal a los 20 mg/dl, esto provoca una intensa caída de la PA, taquicardia, y sudor frío lo cual puede ser mortal (8,9-10).

## **BENZOTIADIAZINAS: DIAZÓXIDO. (HIPERSTAT, SEFULKEN).**

**FARMACODINAMIA.** La aplicación IV produce un descenso de la PA sistólica, diastólica y media comenzando a los dos minutos y con un efecto máximo a los 3 a 5 minutos y con duración de 9 a 12 horas.

El descenso de la PA se acompaña de aumento de volumen minuto cardiaco y de la frecuencia debido al aumento del trabajo cardiaco el cual puede precipitar ataques anginosos en pacientes con cardiopatía coronaria. Éste descenso produce una disminución del flujo sanguíneo, del volumen de filtración glomerular, de la diuresis y de la excreción de sodio, lo que obliga al uso de un diurético como la furosemida.

El diazóxido provoca una liberación de renina desde el riñón por acción intrarrenal directa con aumento de su actividad plasmática lo que explica parcialmente la retención de sodio. Su mecanismo de acción es por la disminución de la resistencia periférica debida a vasodilatación arteriolar directa por depresión de la musculatura lisa, mientras que la estimulación cardiaca es secundaria y de naturaleza refleja además de la liberación de catecolaminas desde la médula suprarrenal la cual es estimulada. El diazóxido provoca una importante hiperglucemia debido a la inhibición de insulina por el páncreas y en parte por la liberación de catecolaminas.

**FARMACOCINÉTICA.** Se absorbe bien por todas las vías. En la sangre se combina con las proteínas lo que obliga a una inyección IV rápida para escapar de la combinación proteica y alcanzar así el sitio de acción con producción de efectos rápidos. Su excreción es por vía renal y su vida media es larga, alrededor de 28 horas. Su toxicidad provoca náusea, vómito, hiperglicemia, retención de sodio, hipotensión arterial, ataques anginosos en pacientes con cardiopatía coronaria, por lo que en ellos está contraindicado, Cuadro 8, (6,8-10).

**CARACTERÍSTICAS DE LAS BENZOTIADIAZINAS  
(VASOCONSTRICTORES) EN EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO**

**CUADRO 8.**

Fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión citados según la localización de su acción

Localización de la acción	Fármaco	Dosificación	Indicaciones	Contraindicaciones precauciones	Efectos colaterales frecuentes o peculiares
<b>VOSODILATADORES</b>					
Músculo liso	Hidralazina	Oral:10-75mg. 4 veces al día IV o IM:10 50 mg. Cada 6 horas ( puede- aparecer tole- rancia ).	Coadyuvante en el trata- miento de la hipertensión moderada o grave (oral). Hipertensión maligna. ( IV o IM ) Nefropatía con hiperten- sión.	Lupus eritematoso, coronariopatía grave.	Cefalea, taquicar- dia, angina, de pecho, anorexia, náuseas, vómi- tos, diarrea, sín- drome de tipo lupus, erupción retención de lí- quidos.
Vascular	Minoxidil	Oral:2.5-40 mg. 2 veces al día.	Hipertensión grave.	Coronariopatía gra- ve.	Taquicardia, agrava la angina marcada reten- ción de líquidos, hirsutismo en la cara y cuerpo, endurecimiento de los rasgos fa- ciales, posibles derrames peri- cárdicos.
	Diazóxido	IV :1-3 mg/kg Hasta 150 mg rápidamente.	Hipertensión grave o ma- ligna.	Diabetes mellitus, hiperuricemia, in- suficiencia cardí- ca congestiva.	Hiperglucemia hiperuricemia retención de so- dío.
	Nitroprusiato	IV : 0.5-8 micro gr/kg/ min.	Hipertensión maligna		Aprensión, debi- lidad diaforesis náuseas, vómito espasmos mus- culares, intoxi- cación por cianuro.

TOMADO DE HARRISON "PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA"

CAPITULO

II

DOLOR  
E  
INFLAMACIÒN

Y

FARMACOLOGÌA  
ANTIINFLAMATORIA  
Y  
ANALGESICA.

# **DOLOR / INFLAMACIÓN**

## **INTRODUCCIÓN**

El dolor es la molestia más frecuente que motiva a los pacientes a buscar atención médica. Es importante comprender la fisiopatología del dolor, para así poder establecer una terapéutica farmacológica que ayude a aliviar al paciente de una manera rápida y precisa.

Las teorías sobre el dolor datan desde Aristóteles quien pensaba que un exceso de "calor vital" irrigaba mayor sensibilidad al dolor y que la sangre transportaba la información subsecuente sobre el dolor al corazón.

Existen tres teorías modernas acerca de la percepción del dolor:

1. Teoría de la Especificidad (Moller): Existen receptores específicos para el dolor.
2. Teoría del Patrón (Wollard-Sinclair): Múltiples receptores forman patrones específicos de sensación del dolor.
3. Teoría de la compuerta (Melzack-Wall): Fibras periféricas transportan la información de dolor a la compuerta espinal donde es modulada antes de ser transmitida al cerebro para su percepción (11).

## **VÍAS DE CONDUCCIÓN DEL DOLOR.**

Los receptores del dolor, son terminaciones nerviosas libres encargadas del inicio de un impulso convirtiendo una estimulación mecánica, térmica o química en actividad eléctrica.

Las fibras nerviosas periféricas son todas las neuronas sensoriales que están compuestas de un cuerpo celular localizado en los ganglios de la raíz dorsal de un receptor situado dentro de determinado dermatoma de esa neurona.

Existen cuatro tipos de fibras sensoriales las A-delta que son grandes y mielinizadas y las C que son pequeñas y no mielinizadas. Las terminaciones A-delta se limitan al integumento; responden a una estimulación mecánica o térmica intensa y tienen a su cargo los tipos de dolor rápido y punzante. Las terminaciones de las fibras C no se limitan a la piel sino que incluyen además vísceras, articulaciones y músculos. Responden a estimulaciones mecánicas, térmicas y químicas intensas y tienen a su cargo el dolor ardoroso tardío y de larga duración de las lesiones y la inflamación tisular; ambas transmiten con relativa lentitud y terminan en el cuerpo dorsal de la médula espinal.

Las otras dos fibras A-alfa y A-beta pertenecen al Sistema Nervioso Periférico (SNP), participan sólo en la sensación táctil y no en la conducción del dolor. Éstas fibras terminan en una estructura compuesta de sustancia gris de la médula espinal llamada "Cuerno Dorsal" compuesta de seis láminas que reciben un impulso nervioso cada una de las fibras mencionadas está información postsináptica cruza la médula espinal para ascender por la vía espinotalámica contralateral y la espinoreticulotalámica y así dirigirse al cerebro. La primera hace sinapsis en el tálamo con neuronas de tercer orden que ascienden a la corteza somatosensorial y la segunda hace sinapsis en la formación reticular con neuronas subsiguientes en las vías que van al tálamo y después a la corteza cerebral.

La sensación del dolor es modificada por sistemas descendentes que modulan la información sensorial transmitida desde la periferia, esto implica una vía descendente independiente de inhibición del dolor. La estimulación eléctrica de la porción ventrolateral de la sustancia gris central del mesencéfalo y la sustancia gris peri-ventricular produce analgesia profunda comparable a la que causan los opiáceos y la cual dura una hora después de la estimulación. Un mecanismo propuesto de inhibición del dolor incluye la liberación de encefalina en el cuerno dorsal (11).

### **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)**

Se piensa que el dolor se percibe a nivel talámico o la corteza somatosensorial tiene una función discriminadora y puede regular inactividad subcortical relacionada con el dolor a través de reflejos complejos. El dolor también puede producirse centralmente en lugar de la periferia, otras enfermedades neurológicas también pueden causar dolor central, el cual suele ser difícil tratar (11).

### **NEUROQUÍMICA**

#### **PERIFERIA Y CUERNO DORSAL.**

Muchos mediadores químicos pueden producir la sensación de dolor. Los mediadores tradicionales de la inflamación tienen un sitio en el dolor persistente de lesiones y enfermedades.

La **histamina**, sustancia de reacción lenta de la anafilaxis; las **cininas** las **prostaglandinas** y los **leucotrienos**, pueden despertar dolor cuando se aplican a terminaciones nerviosas de axones C. La serie E y F de prostaglandinas median el dolor leve de manera independiente. Aunque las

prostaglandinas solo causan dolor leve a moderado, pueden potenciar de manera importante la molestia por otras sustancias que inducen dolor, como las cininas. En las láminas superficiales del cuerno dorsal, las fibras C liberan sustancias P cuando se estimulan. Éste neurotransmisor se encarga de la transmisión del dolor relacionado con lesiones o enfermedades. Se ha identificado a la sustancia P como un decapeptido ( H-Arg-Pro-Lis-Pro-Gln-Fen-Gli-Leu-Met-NH<sub>2</sub>). Los fármacos que causan agotamiento de la sustancia P producen analgesia. Aún no se conoce bien la naturaleza y papeles exactos de la multitud de neurotransmisores y neuroreguladores que participan en las vías del dolor. A medida que se disponga de más información es posible que el clínico cuente con nuevos enfoques farmacológicos (11).

## **RESPUESTA INFLAMATORIA**

El proceso inflamatorio es una reacción natural del organismo en respuesta a una agresión; tiene como función la eliminación del agresor y la reparación del daño producido. Éste proceso consta de cuatro fases:

1. **AGRESIÓN** : Ésta puede ser producida por agentes físicos, químicos, infecciosos y/o traumáticos.
2. **RESPUESTA INFLAMATORIA**: Ocurrida la agresión, se presentan cambios secundarios en el organismo como respuesta a la agresión.
3. **PROLIFERACIÓN CELULAR**: Se caracteriza por una intensa actividad de multiplicación celular y la formación de nuevos vasos. El tejido conjuntivo forma un tejido joven, el tejido de granulación, con la

finalidad de reparar los daños producidos por la agresión.

4. **REPARACIÓN:** El tejido de granulación pierde células y algunos vasos sanguíneos para enriquecerse principalmente de fibras de colágeno.

Por lo que la definición sería: Es la respuesta protectora de los tejidos vascularizados a una lesión.

La inflamación puede ser aguda ó crónica; sus signos cardinales son: rubor, calor, tumor y dolor acompañados de pérdida de la función. El proceso inicia con una vasoconstricción transitoria, seguida de un leve aumento de la permeabilidad vascular. El segundo estado es prolongado y consiste en el incremento sostenido de la permeabilidad vascular, formación de exudado, aglomeración de leucocitos a lo largo de los vasos, desechos del material fagocitado por los macrófagos y migración de fibroblastos al área afectada además del desarrollo de nuevas células (16,17).

## **CLASIFICACIÓN**

La respuesta inflamatoria se divide en varias categorías (13) :

1. **TIEMPO:** Aguda (horas, días) o crónica (semanas, meses, años).
2. Principal manifestación inflamatoria **EXUDACIÓN** (aguda) o **PROLIFERACIÓN** ( crónica).

3. **INTENSIDAD DE LA LESIÓN:** Extensión de la respuesta inflamatoria (superficial o profunda).
  
4. **CUADRO CLÍNICO:** Específico (la respuesta inflamatoria es la enfermedad) o Inespecífico (la respuesta inflamatoria es parte de una enfermedad).
  
5. **MECANISMOS INMUNOPATOLÓGICOS:**
  - a) Inflamación alérgica (reacciones mediadas por IgE).
  - b) Inflamación mediada por anticuerpos citotóxicos (mediados por IgG e IgM).
  - c) Inflamación mediada por complejos inmunes (mediada por el sistema de complemento).
  - d) Reacciones de hipersensibilidad retardada (hipersensibilidad celular).
  - e) Reacciones citotóxicas (mediada por auto anticuerpos).

## FISIOLOGÍA DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA.

Es un proceso común e importante que se presenta en medicina, se observa en enfermedades degenerativas (HTA, DM, osteoporosis, etc), neoplásica, congénitas, inmunológicas y tóxicas (14).

De acuerdo a los parámetros cardinales, la reacción inflamatoria es filogenética y autogenética, ocurriendo tres eventos:

1. Incremento del flujo sanguíneo al tejido lesionado por vasodilatación, confiriéndole un aspecto de gran cantidad de vasos existentes.
2. Incremento de la permeabilidad capilar causado por refracción de las células endoteliales, permitiendo la salida de exudado al sitio inflamado.
3. Migración de leucocitos fuera de los capilares hacia los tejidos adyacentes.

Por lo que el organismo responde rápidamente reduciendo o deteniendo la pérdida de sangre e iniciando los mecanismos de defensa para detener el daño tisular.

El desarrollo de la reacción inflamatoria es controlado por citocinas, productos del plasma (sistema de complemento y sistema de coagulación), mediadores lipídicos (prostaglandinas y leucotrienos), proteasas (elastasas y metaloproteasas), radicales libres (anión superóxido, radical hidroxilo, ácido hipocloroso y óxido de hidrógeno) y mediadores vasoactivos liberados por mastocitos, basófilos y plaquetas; ellos controlan los diferentes

mecanismos inmunopatológicos de la respuesta inflamatoria. Los mediadores de rápida acción como las cininas vasoactivas y cininas modulan la respuesta inmediata, luego los leucotrienos se involucran en la acumulación y activación de otras células; una vez que los leucocitos arriban al sitio de inflamación, liberan mediadores que controlan la acumulación posterior y la activación de otras células.

Las características fisiopatológicas son:

1. **Modificadores vasculares.** La respuesta vascular en el sitio lesionado es fundamental por lo que se tiene:
  - a) **Vasoconstricción:** Después de ocurrida la lesión se presenta isquemia durante la cual se disminuye el calibre de las arteriolas, llegando incluso a ocluirse.
  - b) **Vasodilatación:** Después de la isquemia se restablece el flujo sanguíneo y sobreviene dilatación arterial y la circulación aumenta (hiperemia), luego se abren los capilares produciendo enrojecimiento (eritema) y salida de líquido al intersticio (edema). La microvasculatura en el sitio de lesión se dilata y es ocupada por sangre (congestión).
  - c) **Éstasis:** Al haber hiperemia se presenta un estancamiento del flujo sanguíneo presentando un cambio de presión por lo que las células y los elementos formes se deslizan a la periferia y el plasma ocupa la corriente central (marginación).

2. Exudación de proteínas: La acumulación de elementos circulantes, líquidos y células en el área de lesión producen un aumento de la presión hidrostática y además aumento de la permeabilidad capilar que impulsa los líquidos y proteínas hasta el exterior de los vasos sanguíneos, capilares y vénulas. El exudado, líquido extravascular inflamatorio de alta densidad, contiene de 2-4 grs. de proteínas por 100 ml además de componentes del plasma, fibrinógeno, cininas, sistema de complemento e inmunoglobulinas.
3. Fenómeno leucocitario: Los leucocitos ingieren partículas extrañas, bacterias y restos de células necróticas; diferentes factores determinan el tipo de células que se encuentran y predominan, como son:
- Polimorfonucleares: constituyen la primera línea de defensa, provienen de la médula ósea.
  - Eosinófilos: Son activados por mediadores lipídicos (leucotrienos y factor activador de plaquetas), son fagocitos.
  - Mastocitos y Basófilos: Liberan potentes mediadores inflamatorios (histamina, proteasas, factores quimiotácticos, citosinas y metabolitos del ácido araguidónico). La liberación extracelular de sus mediadores (degranulación) es desencadenada por sus mecanismos físicos (temperatura, trauma de radiación); mediadores endógenos y mecanismos inmunes.

Los acontecimientos mediante los cuales los leucocitos se conglomeran y actúan en la inflamación son:

- a) **Marginación:** estancamiento de la microcirculación y agrupamiento de eritrocitos con aumento de leucocitos.
- b) **Migración:** Los leucocitos migran al sitio de inflamación atravesando la pared del vaso sanguíneo (diapédesis).
- c) **Quimiotaxis:** Al salir los leucocitos del vaso se dirigen al foco de la lesión dirigidos por sustancias químicas.

**Fagocitosis:** Se constituye por tres etapas:

1. Unión de la partícula a la superficie del fagocito.
2. Englobamiento y
3. Muerte y degradación del microbio o la partícula ingeridas.

Posteriormente ocurre la resolución de la inflamación, es decir, la arquitectura tisular dañada se ha restaurado. Si no es posible esto, hay acumulación de fibroblastos, colágena y nuevas células endoteliales reparando el daño. Si no es posible los agentes infecciosos que no hayan sido removidos son encapsulados y forman tejido granulomatoso que se forma cuando macrófagos y linfocitos se acumulan alrededor del material que no ha sido eliminado, junto con las células gigantes de reacción a un cuerpo extraño (13,15-17).

## DOLOR OROFACIAL.

Muchos pacientes sufren dolor orofacial, tienen una causa orgánica estructural que es la responsable. Se cree que el dolor que parte de estructuras somáticas se debe principalmente, si no exclusivamente, a la acción de sustancias algogénicas como la bradiquinina, la histamina, la serotonina, el potasio y los fosfatos.

En el campo dental, son frecuentes las alteraciones inflamatorias de los dientes, las estructuras de soporte y los tejidos mucogingivales, así como las alteraciones disfuncionales e inflamatorias de la articulación temporomandibular así como de los músculos de la masticación. Se sabe que la isquemia libera bradiquinina, que los hematíes hemolizan en el tejido muscular, liberan iones de potasio y que las plaquetas liberan fosfatos, histamina y serotonina. Algunas estructuras somáticas viscerales presentan dolor sin una causa evidente. El dolor vascular implica algo más que una simple vasodilatación, es probable que estén implicadas sustancias alogénicas.

El aspecto más importante en el diagnóstico de un dolor indeterminado es una buena historia clínica precisa, la cual en ocasiones es mucho más importante que la exploración física misma.

Características a incluir en la historia clínica del dolor orofacial (19):

I.- Motivo de la consulta.

A) Localización del dolor.

B) Inicio del dolor.

1) Asociado a otros factores.

2) Progresión.

C) Características del dolor.

- 1) Calidad del dolor.
- 2) Comportamiento del dolor.
  - tiempo
  - frecuencia
  - duración.
- 3) Intensidad.
- 4) Síntomas concomitantes.
- 5) Flujo del dolor.

D) Factores agravantes y aliviantes.

- 1) Medidas físicas.
- 2) Función y parafunción.
- 3) Alteraciones del sueño.
- 4) Fármacos.
- 5) Tensión emocional (estrés).

E) Consultas y/o tratamientos previos.

F) Relación con otros trastornos.

II.- Antecedentes médicos.

III.- Revisión por sistemas.

IV.- Evaluación psicológica.

Dentro de las afecciones que causan dolor orofacial se incluyen las siguientes(18) :

- **NEURAL.-** Neuralgia del trigémino, esclerosis múltiple, neuralgia glosofaríngea.
- **VASCULAR.-** Arteritis temporal, cefaleas migrañosas, cefaleas en racimo, angina de pecho.
- **MUSCULO ESQUELETICO.-** Trastornos de la articulación temporomandibular, dolor miofacial, apófisis estiloides alargada.

- **BUCAL/SALIVAL.-** Dentales (pulpaes, periodontales), inflamación, infección de las glándulas salivales, bloqueo del conducto de glándulas salivales, tumores glandulares.
- **RELACIONES CON OIDO, NARIZ, GARGANTA.-** Otitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis.
- **PSICOGENO.-** Dolor facial atípico.

## **FARMACOLOGÍA DE LOS ANALGÉSICOS / ANTIINFLAMATORIOS**

La inflamación es una reacción local del organismo para hacer frente a una agresión, en la que muchas veces dicha reacción es excesiva y produce daño por lo que es necesario emplear medicamentos que ayuden a disminuir la intensidad del proceso inflamatorio. Estos fármacos pueden emplearse de manera sistémica o bien tópica.

Solo mencionaremos a los fármacos usados por vía sistémica. Dentro de los antiinflamatorios generales mencionaremos los no esteroideos, y que además de dicha función, tienen propiedades analgésicas y antipiréticas.

Los analgésicos son fármacos capaces de aliviar el dolor y son de dos tipos:

- a) Los hipnoanalgésicos, los cuales provocan sueño y fármaco dependencia, y
- b) Los antipiréticos, que provocan descenso térmico; no son adictivos e inhiben los procesos inflamatorios ya mencionados.

Los antiinflamatorios son aquellos fármacos capaces de inhibir el proceso inflamatorio cuyos principales grupos son:

- 1) Los antiinflamatorios no específicos: No esteroides, antipiréticos, analgésicos: los salicilatos y los no salicílicos.
- 2) Enzimas antiinflamatorias: proteolíticas vegetales y agentes fibrinolíticos (estrepto-quinasa-estreptodornasa).

Los analgésicos antipiréticos antiinflamatorios NO SALICÍLICOS comprenden el siguiente grupo:

Las pirazolonas y derivados, los indazoles y derivados, los ácidos arilecanoicos, ácido arilacéticos y arilpropionicos; los derivados del paraaminofenol y un grupo de oxicanos, es decir, el piroxicam y así mismo la quinina (6) .

## **LOS SALICILATOS;**

Derivados del ácido salicílico; se preparan sintéticamente a partir del fenol, y se clasifican en dos grupos:

1. Los salicilatos inorgánicos como el de sodio, sustancia soluble y fácilmente ionizable con producción del ión salicílico.
2. Éteres acílicos, con reemplazo del hidrógeno del hidroxilo fenólico por un grupo acilo como el ácido acetil salicílico (AAS).
3. Ésteres acílicos y arílicos, como el benorilato.
4. Ésteres alquílicos, como el salicilato de metilo.
5. Los difluorofenil derivados, en donde el ácido salicílico se ha añadido un radical aromático fluorado, como el difunisol (dolobid).

**FARMACODINAMIA.**- Su acción analgésica se debe a una acción periférica debido a un antagonismo con la bradiquinina formada en los focos inflamatorios, tratándose de un mecanismo directo; y en el indirecto es por inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas.

Su acción analgésica actúa a nivel subcortical por depresión del tálamo óptico, uno de los centros fundamentales de las sensaciones dolorosas.

Su acción antiinflamatoria se observa especialmente en los procesos reumáticos crónicos (la artritis reumatoide) enfermedad inflamatoria por excelencia. En odontología su uso radica en procesos inflamatorios paradontales y postraumáticos (extracciones, endodoncias, etc). Éste fármaco actúa sobre los tejidos inflamados y su efecto es la disminución de la permeabilidad capilar.

Las cininas en el proceso inflamatorio producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar por lo que los AINES ejercen su acción antagonizando dichas sustancias, por otra parte también inhiben la biosíntesis de las prostaglandinas.

Los **AINES** son capaces de inhibir la biotransformación de los ácidos grasos insaturados precursores de las prostaglandinas (mediadores químicos); dicha inhibición se realiza sobre la enzima ciclooxigenasa (COX) o prostaglandina-sintetasa, que transforma el ácido 5, 8, 11, 14,-eicosatetraico o ácido araquidónico en endoperóxido cíclico PGG<sub>2</sub> y en el endoperóxido PGH<sub>2</sub> que dá lugar a las prostaglandinas PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>2A</sub> y PGD<sub>2</sub>, así como la prostaciclina o PGI<sub>2</sub>, y en la misma forma la

prostaglandina PGE, proveniente del 8, 11, 14-eicosatrienoico por el mismo mecanismo, la inhibición de la COX o prostaglandina sintetasa. Por otro lado las PGE<sub>2</sub> y PGE<sub>2A</sub> desempeñan un papel esencial en la inflamación y en menor grado PGD<sub>2</sub>, PGE, y PGI<sub>2</sub>.

Todas ellas pueden encontrarse en dicho proceso y su biosíntesis es inhibida por los AINES en las concentraciones correspondientes a dosis terapéuticas y que son capaces de inhibir la COX.

El mecanismo de acción analgésica de los AINES corresponde a su acción periférica debido a la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>2A</sub> por inhibición de la COX, su acción es aumentar la acción de la bradicinina (nanopeptido que provoca la contracción del músculo liso, reduce la presión arterial y aumenta la permeabilidad capilar. Se forma en el plasma sanguíneo a partir de su precursor inactivo, el bradicinínógeno o seudo globulina) en la producción del dolor inflamatorio, por lo que impiden la "sensibilización" de los receptores dolorosos periféricos a la estimulación debida a la bradicinina por lo que cesa el dolor (6).

### **ACCIÓN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC).**

Los salicilatos en especial la aspirina poseen una acción sedante en dosis terapéuticas. Por lo contrario la dosis tóxica (>200 mg/Kg en una sola toma) produce hiperapnea, delirio, vómito de origen central y zumbidos, convulsiones, inconsciencia y coma.

En el sistema Cardiovascular, los salicilatos no afectan la función cardiaca; sin embargo, debido al aumento del consumo de O<sub>2</sub> que producen, con el consiguiente incremento del trabajo del corazón, en dosis (de 150 a 200 mg/Kg en una sola toma) elevadas pueden precipitar la insuficiencia cardiaca en casos de carditis reumática aguda. Las dosis terapéuticas no modifican la presión arterial (6).

### **ACCIÓN SOBRE LA SANGRE**

La aspirina posee la propiedad de inhibir la agregación plaquetaria, por lo que se produce un alargamiento del tiempo de sangría. En dosis (de 100 mg/Kg en una sola toma) elevada se alarga el tiempo de protrombina ; en tal situación de hipoprotrombinemia puede producir hemorragias, al suspender la administración de aspirina la acción antiplaquetaria, cede y el tiempo de protrombina se normaliza al administrar vitamina K.

**FARMACOCINÉTICA.-** Por vía bucal, los salicilatos se absorben rápidamente en el estómago y sobretodo en el intestino delgado; el nivel sanguíneo máximo puede conseguirse en 30-60 minutos. Por vía subcutánea o parenteral se absorbe bien pero no se emplea por ser muy irritante; la concentración para suprimir la reacción inflamatoria en la Fiebre Reumática, que es la responsable del daño cardiaco y sus secuelas posteriores, es de 0.3 a 0.4 mg/ml o sea 30-40 mg/dl que se obtiene en dosis de 5 gr/día o 500 mg c/6 hrs.

Ahora bien:

- a. Una salicilemia de 5-10mg/dl corresponde a una acción puramente analgésica y antipirética de la aspirina. (artritis reumatoide).
- b. Un nivel de 10-30 mg/dl corresponde a una acción antiinflamatoria no específica.
- c. Una concentración de 30-40 mg/dl corresponde a una acción antiinflamatoria específica (Fiebre Reumática).
- d. Una salicilemia de 40-90 mg/dl corresponde a niveles tóxicos que van desde hiperventilación o disnea salicílica hasta coma o muerte (éste nivel puede bajar rápidamente con la administración de bicarbonato de sodio).

Se excreta por vía urinaria como:

- a. Salicilato de sodio y la aspirina un 61 %, 22 % como glucorónido éter, 5 % como glucorónido éster, 8% como ácido salicílico y 1 % como ácido gálico.
- b. El diflunisal se excreta un 64 % como glucorónido éter y un 20 % como éster el resto en forma libre.

Ya que se excreta por vía renal, inicia a los 10-15 min. y si las dosis son diarias la mitad de la cantidad se excreta en 24 hrs. y el resto en 48 hrs.

La intoxicación por los salicilatos se debe a medicación con dosis excesivas, tentativa de suicidio. En dosis pequeñas producen hipersensibilidad o alergia.

**CUADRO CLÍNICO EN LA INTOXICACIÓN:** LEVE: mareos, acúfenos, hipoacusia, visión borrosa, cefalea, ardor epigástrico, náusea y vómito, diarrea, erosión gástrica, hemorragia (melena) lo cual puede inducir anemia ferropénica. GRAVE: estupor, convulsiones, inconciencia y coma, con respiración tipo Kussmaul y luego depresión y paro respiratorio mortal. Durante un colapso que se acompaña de oliguria y anuria, el cual se presenta por el descenso de la presión arterial. La dosis mortal es de 20-30 gramos ingeridos en una sola vez.

**CUADRO CLÍNICO EN LA ALERGIA**, en dosis pequeñas, menores de 300 mg se presenta urticaria, eritema escarlatiniforme, púrpura, edema angioneurótico en cara, lengua y laringe; ataque de asma que puede ser mortal.

Tratamiento en la intoxicación aguda: debe removerse la droga del estómago por vómito en el paciente conciente o lavado gástrico en el inconsciente. En el tratamiento alérgico se administra adrenalina, antihistamínicos H<sub>1</sub> y corticoesteroides.

#### DOSIS USUALES EN ADULTOS:

- a. Salicilato de sodio 500 mg c/6 hrs. Vía Oral
- b. Aspirina 500mg c/8 hrs. Vía Oral
- c. Salicilamida 1 gr. c/8 hrs. Vía Oral
- d. Beronilato 600 mg c/8 hrs. Vía Oral
- e. Diflunisal 500 mg c/12 hrs. Vía Oral

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Cefalea, neuralgias, ciática, dismenorrea, odontalgia, dolores posparto, traumáticos, postoperatorios, reumáticos osteoartíticos, etc. La dosis en niños es de 10 mg /Kg. de peso dosis única.

La cefalea es una de las indicaciones máximas de dichos analgésicos, al agregar cafeína al fármaco actúa favorablemente por vasoconstricción cerebral en la jaqueca, cefalea, y en la hipertensión arterial (6).

## **AINES NO SALICÍLICOS**

### **PIRAZOLONAS Y DERIVADOS.**

Son compuestos de origen sintéticos que derivan del pirazol. Las principales drogas de este grupo son:

- a. La antipirina o fenazona. (dimetilfenilpirazolona).
- b. La propifenazona, isopirina o isopropilantipirina (principalmente analgésico).
- c. La aminopirina, amidopirina o aminofenalzona.
- d. La dipirona.
- e. La fenilbutazona.
- f. La oxifenbutazona.

**FARMACODINAMIA:** Su acción es similar a los no salicílicos, por lo que su analgesia ayuda a aliviar el dolor en todos los aspectos en mayor o menor grado. Los más potentes son: aminopirina, dipirona, fenilbutazona, y los de menor potencia son: propifenazona, antipirina y oxifenbutazona.

Su acción antiinflamatoria se observa en procesos reumáticos inflamatorios y ataques de gota agudos. Su acción antipirética es disminuir la temperatura corporal por aumento de la termólisis, vasodilatación cutánea y sudoración.

### **MECANISMO DE ACCIÓN:**

- a. Antipirética de acción central.
- b. Analgésica de acción central y sobretodo periférica.

- c. Antiinflamatoria de acción directa sobre los tejidos, disminución de la permeabilidad capilar.

Su acción directa es sobre las prostaglandinas y la ciclooxigenasa. Por su acción periférica impiden la "sensibilización" de los receptores dolorosos a la estimulación nerviosa, provocado por la bradiquinina.

Acción sobre el Sistema Nervioso Central: Actúa como sedante en dosis terapéuticas.

Acción en el Sistema Cardiovascular: Las dosis usadas en adultos no modifican la función de éste sistema, sólo reduce ligeramente la frecuencia cardíaca en pacientes febriles.

Acción en el tracto gastrointestinal: Éstos fármacos producen irritación gástrica y pueden provocar ardor epigástrico, náusea y vómito, hasta úlcera péptica.

Acción en el metabolismo: El basal se aumenta durante la fiebre; retención de sodio, cloro y agua.

Acción sobre la sangre: provoca agranulocitosis (desaparición de leucocitos PMN).

**FARMACOCINÉTICA:** Se absorben bien por vía oral y rectal. La antipirina y la aminopirina pasan a la sangre donde alcanzan la máxima concentración a las 2 horas de su ingestión y el nivel plasmático cae lentamente 6% / hr. para la antipirina y 20% / hr. para la aminopirina.

La biotransformación para antipirina es de 30 a 40% en 4-hidroxiantipirina y la aminopirina y dipirona se desmetilan en 4-aminoantipirina, éstas transformaciones son en el hígado y la excreción de sus metabolitos es en la orina. La vida media de la antipirina es de 10 hrs. y de la fenilbutazona y oxifenbutazona de 72 hrs.

#### REACCIONES DE TOXICIDAD :

- a. Antipirina: alergia, erupciones cutáneas, excitación, delirio.
- b. Aminopirina: agranulocitosis, inmunodepresión.
- c. Dipirona: ligera agranulocitosis
- d. Fenilbutazona: náusea, vómito, diarrea, estomatitis ulcerosa y/o gastroduodenal, edema seguido por insuficiencia cardíaca, dermatitis alérgica, ictericia, vértigo, excitación, depresión nerviosa, anemia, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, y a veces la muerte (6).

#### DOSIS USUAL EN ADULTOS:

1. Antipirina 500 mg c/8 hrs.
2. Propifenazona 300 mg c/8 hrs.
3. Dipirona 500 mg c/8 hrs.
4. Fenilbutazona 200 mg c/8 hrs.
5. Oxifenbutazona 200 mg c/8 hrs.

Dentro de las interacciones medicamentosas no está contraindicado en pacientes con tratamiento antihipertensivo (9,10).

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS EN:

- Analgesia: dolores somáticos, cefaleas, neuralgias, dismenorrea, odontalgias; dolores traumáticos, de postparto y reumáticas.
- Inflamación: Afecciones reumáticas, osteoartritis, espondilitis, fibrositis y en gota.
- Hipertermia: Disminuye la fiebre en el resfriado común.

## **INDOLES, INDAZOLES Y DERIVADOS.**

Son fármacos sintéticos tal como la indometacina y el sulindaco.

**FARMACODINAMIA:** Son de acción analgésica en dolores reumáticos y artríticos; dicha acción es de modo central y predominantemente periférica; su acción antipirética es central; y la acción antiinflamatoria es tisular directa. Son fármacos capaces de inhibir la síntesis de las  $PGE_2$ ,  $PGF_{2A}$  en la inflamación y  $PGD_2$ ,  $PGE_1$ , y  $PGI_2$  en los focos inflamatorios. Además poseen una acción depresora central provocando mareo, somnolencia y cefalea. Produce alteraciones gastrointestinales como úlceras, dolor epigástrico náuseas, vómito y hemorragias.

**FARMACOCINÉTICA:** Se absorben bien por vía oral alcanzan su concentración sanguínea máxima a las 2 hrs absorbiéndose un 95 %. Su biotransformación es por dimetilación y desacilación en el hígado. Se excreta por la orina y por la bilis en las heces. Su vida media de eliminación es de 11 hrs y de distribución de 2 hrs.

Su toxicidad produce ardor, dolor epigástrico, náusea, vómito, diarrea y úlcera gastroduodenal; mareos, somnolencia, confusión mental; fenómenos alérgicos como edema angioneurótico.

Se contraindica en pacientes con úlcera y en casos de diarrea; en hipertensos, insuficiencia renal aguda (6).

## ÁCIDOS ARILANTRANILICOS Y DERIVADOS.

Derivado del ácido antranílico, de origen sintético; tal como: el ácido mefenámico, el ácido flufenámico, el ácido meclufenámico, el ácido niflúmico, la fluctafenina.

**FARMACODINAMIA:** Poseen acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria.

Alivian el dolor de estructuras somáticas como fracturas, postoperatorias, procesos reumáticos y odontalgias. Su mecanismo de acción es la de inhibir la biosíntesis de las prostaglandinas como la  $PGE_2$  y  $PGF_{2A}$  así como la  $PGD_2$ ,  $PGE_1$  y  $PGI_2$  debido a que inhiben a la ciclooxigenasa o prostaglandina sintetasa en el foco inflamatorio. Además posee una ligera acción depresora central provocando mareos y somnolencia. Son irritantes gástricos y provocan náusea, vómito y diarrea.

**FARMACOCINÉTICA:** Se absorben bien por vía digestiva y por las vías parenterales; alcanza su concentración plasmática a las 2 horas vía oral para el ácido mefenámico y para el flufenámico a las 6 horas. Su biotransformación es por oxidación del grupo metilo formando un alcohol primario y dando 3-hidroximefenámico y 3-carboximefenámico. El 52 % se excreta por la orina y un 10-20% por las heces, por el ácido mefenámico y para el flufenámico el 51% es por vía renal y 36% por las heces. El niflúmico se excreta 40% vía renal y 30% por heces. El meclófanato sódico se excreta el 35% vía renal y 30% por las heces. La vida media para los ácidos arifantranílicos y derivados son: para el mefenámico 4 horas, el flufenámico 9 horas, el niflúmico 4 horas y el meclonofanato 3.3 horas.

La toxicidad de éstas drogas es: ardor y dolor epigástrico, náusea, vómito, flatulencia, cólico y diarrea, mareo somnolencia, visión borrosa, cefalea, ardor al orinar, dermatosis. El tratamiento consiste en supresión del fármaco.

Estos fármacos están contraindicados en pacientes con úlcera péptica y en casos de diarrea (6).

LA DOSIS EN ADULTOS ES:

- Ácido mefenámico 250 mg c/6 hrs.
- Ácido flufenámico 250 mg c/8 hrs.
- Meclofenamato sódico 100 mg c/8 hrs.
- Ácido niflúmico 250 mg c/6 hrs.

SUS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ES LA DE AUMENTAR LA ACCIÓN DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES.

Sus indicaciones son: en dolores somáticos, cefalea, neuritis, odontalgias, dolores traumáticos y reumáticos. En procesos inflamatorios principalmente de origen reumático (9,10).

## ÁCIDOS ARILALCANOICOS: ÁCIDOS ARILACETICOS Y ARILPROPIÓNICOS.

Son antiinflamatorios no esteroideos sintéticos, constituidos por un grupo alílico unido al ácido acético y al propiónico.

Los subgrupos más importantes son:

- **ÁCIDOS ARILACETICOS:** el alclofenaco, el fenclofenaco, el diclofenaco (voltaren), la tolmetina sódica, el zomepiraco sódico y el fentiazaco.
- **ÁCIDOS ARILPROPIÓNICOS:** el ibuprofeno (febrax), el fenoporfeno cálcico, el ketoprofeno (profenid), el indoprofeno, el naproxeno (flanax) y el fenbufeno.

**FARMACODINAMIA:** Todos poseen acción analgésica y son capaces de aliviar el dolor de estructuras somáticas en procesos reumáticos esencialmente. La potencia analgésica en forma descendente es: el infoprofeno, diclofenaco, fentiazaco, ketoprofeno, ibuproxeno, fenbufeno fenoporfeno, alclofenaco y fenclofenaco (el de menor potencia). Todos se administran por vía oral.

Su acción antipirética es por el ácido arilalcanoicos y el ketoprofeno es el más potente. Su acción antiinflamatoria es especialmente en procesos reumáticos y artríticos.

Su modo de acción es:

- La acción analgésica principal es periférica y ligera a nivel central.
- La antipirética es central y
- La antiinflamatoria es tisular directa con disminución de la permeabilidad capilar e intervención de las cininas.

Su mecanismo de acción, es esencialmente sobre las prostaglandinas; inhibiendo la  $PGE_2$  y  $PGF_{2A}$  así como también  $PGD_2$ ,  $PGE_1$  y  $PGI_2$  por inhibición de la enzima ciclooxigenasa en los focos inflamatorios. En cuanto a la acción periférica de la acción analgésica de éstos fármacos es impedir la "sensibilización" de los receptores dolorosos producida por las prostaglandinas a la estimulación de la bradiquinina.

Dichos fármacos poseen además acción discreta depresora central produciendo mareos, astenia y somnolencia.

**EN PARTICULAR LA TOLMETAMINA Y EL ZOMEPIRACO SON CAPACES DE PROVOCAR UNA DISCRETA ELEVACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL. TODOS LOS FÁRMACOS PRODUCEN ACCIÓN IRRITANTE GÁSTRICA.**

**FARMACOCINÉTICA:** Éstos fármacos se absorben bien por todas las vías, y principalmente por el estómago y el intestino delgado. Por lo que se tiene:

Las biotransformaciones son:

- El alcofenaco se metaboliza por hidrólisis, se excreta en 24-48 horas, su vida media es de 12 horas, y su nivel plasmático es a las 2.5 hrs.
- El fenclofenaco se metaboliza por hidroxilación su excreción es renal y su vida media es de 12 horas.
- El diclofenaco sódico se metaboliza por hidroxilación, todas las sustancias se excretan por orina y bilis al intestino, y su vida media es de 1-5 horas, y su nivel plasmático es a los 15 min.
- La tolmetina sódica se carboxila, se elimina por vía renal, su vida media de eliminación es de 2 horas y de distribución de 30 minutos, y su nivel plasmático es a los 40 minutos.
- El zomepiraco se metaboliza por hidrólisis, se elimina por vía renal y su vida media final es de 4 horas y la inicial de una hora, y su nivel plasmático es a los 90 minutos.
- El ibuprofeno se metaboliza por hidroxilación y su vida media es de unas 2 horas.
- El fenoprofeno cálcico se metaboliza por hidroxilación y conjugación, se elimina sólo por vía renal y su vida media es de 2.7 horas.

- El ketoprofeno se metaboliza por hidroxilación se elimina parcialmente por vía renal y aparece en las heces por excreción biliar y su vida media de eliminación es de 27 horas y de distribución de 1.5 horas, y su nivel plasmático es a las 2 horas.
- El indoprofeno, se metaboliza por conjugación e hidroxilación, se excreta principalmente por el riñón, su vida media es de 3.5 horas, y su nivel plasmático es a los 60 minutos.
- El naproxeno, su biotransformación consiste en una dimetilación, la excreción es por vía renal 95% y en heces 5%, su vida media final es de 14 horas y la inicial de 30 minutos, y su nivel plasmático es a las 3 horas.
- El fenbufeno, se metaboliza por hidroxilación y conjugación, sus metabolitos se excretan por vía renal y un 6% por las heces. su vida media es de 10 horas, y su nivel plasmático es a las 1.5 horas.

Su toxicidad consiste en ardor y dolor epigástrico, náusea, vómito, flatulencia, cólicos, diarrea, melena, parestesias, acúfenos, hipoacusia, cefalea, hipertensión y dermatitis. Se contraindican en pacientes con úlcera péptica y en casos de diarrea (6).

#### DOSIS EN ADULTOS (9,10):

- Alclofenaco 500 mg c/8 horas
- Fenclofenaco 300 mg c/8 horas.
- Diclofenaco sódico 25 mg c/8 horas

- Tolmetina sódica 400 mg c/8 horas
- Zomepiraco sódico 120 mg c/8 horas
- Fentiazaco 100 mg c/12 horas
- Ibuprofeno 400 mg c/8 horas
- Fenoprofeno cálcico 300 mg c/8 horas.
- Ketoprofeno 50 mg c/8 horas
- Indoprofeno 200 mg c/8 horas
- Naproxeno 250 mg c/12 horas
- Fenbufeno 300 mg c/8 horas.

## DERIVADOS DEL PARA-AMINOFENOL.

Fármaco derivado de la anilina o fenilamina y transformándose en el organismo en paracetamol o acetaminofeno por dietilación.

**FARMACODINAMIA:** La fenacetina y el paracetamol poseen propiedades analgésicas y antipiréticas aliviando dolores somáticos (cefaleas, traumáticos, reumáticos); además provoca un descenso en la temperatura en pacientes febriles. Su utilización es más antipirética que antiinflamatoria.

Su modo de acción es de origen central y periférico para la acción analgésica, central para la antipirética y tisular para la antiinflamatoria.

Su mecanismo de acción es inhibiendo las ciclooxigenasas que intervienen en la síntesis de las prostaglandinas.

Además posee ligera acción sedante. A dosis elevadas provoca descenso de la presión arterial y una depresión cardiaca, así como náusea y vómito. Además son capaces de provocar anemia hemolítica, en altas dosis.

**FARMACOCINÉTICA:** Se absorben bien por todas las vías, alcanzan su concentración plasmática máxima en 1-2 horas por vía oral, se distribuyen bien por todos los tejidos. El nivel terapéutico del paracetamol en plasma es de 10-20 microgramos por mililitro y el nivel tóxico es de 200 microgramos por mililitro, produciendo daño hepático.

El paracetamol puede oxidarse por el citocromo P450 dando una hidroxilamina responsable de la necrosis hepática.

Su vida media es de 3 horas para la fenacetina y 2.5 horas para el paracetamol.

Su toxicidad provoca cianosis, anoxia, caída de la presión arterial (colapso) por depresión del centro de shock y muerte.

La intoxicación aguda por paracetamol produce necrosis hepática, náusea, vómito, ictericia, coluria, oliguria, cilindruria y azoemia dando insuficiencia renal. En estos casos el tratamiento es suspender el medicamento, uso de eméticos o lavado gástrico; en el caso de paracetamol se administra metocaina 10 grs. fraccionados en 12 horas. Se contraindica su uso en pacientes anémicos, cianóticos, menores de 6 meses y en afecciones hepáticas (6).

SU DOSIS EN ADULTOS ES (9,10) :

- Fenacetina 300 mg c/6 horas
- Paracetamol 500 mg c/8 horas.

## **OXICAMOS: EL PIROXICAM.**

Deriva de la benzotiazina con un hidroxilo en la posición 4 del núcleo, lo que le confiere un carácter ácido.

**FARMACODINAMIA:** Su acción analgésica es capaz de aliviar el dolor de estructuras somáticas y el inflamatorio por fracturas, esguinces y posparto.

Su acción antiinflamatoria es antiflogística inhibiendo la inflamación aguda como el eritema, edema y exudación, además de afecciones reumáticas y de gota.

También posee una acción antipirética. Dicho fármaco actúa inhibiendo la biosíntesis de las prostaglandinas  $PGE_2$ ,  $PGF_{2A}$ ,  $PGD_2$ ,  $PGE_1$  y  $PGI_2$  actuando sobre la enzima ciclooxigenasa.

En dosis elevadas se observa a veces mareos y somnolencia; posee cierta acción antiplaquetaria.

**FARMACOCINÉTICA:** Se absorbe fácilmente por todas las vías, la concentración plasmática máxima es a las 2.5 horas de administrarla por vía oral, su vida media es de 120 horas. Es metabolizado por hidroxilación, hidrólisis, descarboxilación, ciclohidratación y concentración del anillo de piridina. Su secreción es por vía renal.

Su toxicidad es poca, pero puede provocar náusea, dolor epigástrico, vómito, melena e incluso úlcera péptica; además de mareo, somnolencia y cefalea(6).

LA DOSIS EN UN ADULTO ES DE:

- 20 mg una vez por día vía oral.

Su terapéutica es principalmente en afecciones reumáticas y fibróticas; también se puede usar en afecciones dentales debidas a infecciones y por manejos quirúrgicos (9,10).

**PIRAZOL; DERIVADOS: ROFECOXIB (vioxx), CELECOXIB  
(celebrex).**

Fármacos nuevos (90s) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) de acción analgésica y antiartrítica.

**FARMACODINAMIA** : La ciclooxigenasa causa la formación de prostaglandinas las cuales son potentes mediadores biológicos que intervienen en las funciones fisiológicas y estados patológicos.

Existen dos estados isomórficos la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La primera ejerce acción sobre el aparato gastrointestinal y en las plaquetas, es un mediador de las prostaglandinas en la citoprotección gástrica. Los AINES comunes la inhiben produciendo daño gástrico y toxicidad renal. La COX-2 por su lado es la que induce los estímulos pro-inflamatorios; es la primer causa de la síntesis de prostanoïdes, mediadores del dolor, la inflamación y la fiebre, por lo que la acción de éste fármaco es inhibir su producción, sin alterar la COX-1. Así mismo dichos fármacos no intervienen en la formación plaquetaria debido a su acción específica sobre la COX-2.

**FARMACOCINETICA** : Su absorción por vía oral es buena, llegando a la concentración plasmática máxima a las dos horas; los alimentos no influyen sobre su absorción por lo que se pueden administrar conjuntamente.

Su distribución es del 85 % uniéndose a las proteínas plasmáticas en el rango de concentración de 0.05 a 25 microgramos/ml y su volumen de distribución es de 100 lts.

Su metabolismo ocurre principalmente en el hígado, por reducción y oxidación.

Su eliminación se efectúa por medio de un trazador radiactivo,

encontrando un 72 % por vía renal y un 14 % por las heces. No es necesario variar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Sus indicaciones terapéuticas-analgésicas son el alivio del dolor, dismenorrea, osteoartritis y en traumatismos quirúrgicos, en la extracción de terceros molares y procesos inflamatorios agudos de origen dental.

Se contraindican en pacientes que tienen deterioro de la función renal, insuficiencia cardíaca descompensada y cirrosis hepática; así como en pacientes deshidratados o que presentan retención de líquido (edema).

Sus reacciones secundarias más comunes son: edema de miembros inferiores, hipertensión arterial sistémica, pirosis, dispepsia, malestar epigástrico, náuseas y diarrea, en raros casos se reportan úlceras bucales (9).

#### DOSIS POR VÍA ORAL EN ADULTOS ES:

- En osteoartritis 12.5 mg/día.
- Alivio en dolor agudo, dosis inicial 50 mg/día y dosis de mantenimiento 25 mg/día (9,10).

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

# **CAPITULO**

## **III**

# **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTIHIPERTENSIVOS Y ANTIINFLAMATORIOS ANALGESICOS NO ESTEROIDEOS**

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTIHIPERTENSIVOS Y AINES**

En la práctica odontológica es pertinente que el cirujano dentista conozca los analgésicos, principalmente los AINES; su farmacocinética, farmacodinamia e interacciones.

Cuando atendemos a un paciente hipertenso, en la historia clínica debemos registrar el tratamiento antihipertensivo dado por el médico, conocer en forma general sus propiedades farmacológicas; pues es frecuente administrar odontológicamente analgésicos-antiinflamatorios y/o antibióticos. El conocer la interacción farmacológica de los antihipertensivos y los antiinflamatorios es importante ya que éstos últimos pueden llegar a inhibir la acción terapéutica de los hipotensores provocando alteraciones en la presión arterial del paciente y llevándolo a situaciones graves que podrían convertirse en una emergencia médica con daño considerable.

El dentista debe estar capacitado para detectar a un paciente que pudiera ser hipertenso no diagnosticado para valorar su estado y decidir si se le atiende odontológicamente en el momento o se le canaliza con el médico y atenderlo posteriormente.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.**

Cuando nos refieren el uso de fármacos como los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y necesitamos de prescribir un AINE, ésta asociación puede provocar una hiperkalemia o bien agudizar una insuficiencia renal, y en este caso de conducirnos a un incremento medible de la concentración de creatinina sérica.

Por otro lado, cuando el paciente refiere el uso de un diurético y el dentista necesita prescribir un AINE como la indometacina, o una aspirina, éstos últimos reducen el efecto antihipertensivo de los diuréticos por el mecanismo de inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel renal. Además, se produce una disfunción renal reversible cuando usamos indometacina y triamterene, ya que las resinas de intercambio como la colestiramina o el colestipol reducen la absorción intestinal de los diuréticos. En el caso del uso de un AINE y un beta-bloqueador éste reduce su efecto hipotensor por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras.

En éste caso se debe vigilar al paciente en su diuresis, para evitar retención de sodio y excreción de potasio ya que ésto puede conducir a edema, aumento del gasto cardiaco, y por lo tanto, a un aumento de la presión arterial y en casos graves a una crisis hipertensiva, una hipokalemia que puede conducir a un shock. Por lo que se le debe solicitar al paciente que tenga un control del número de veces que orina, que nos informe cualquier alteración física como mareo, astenia, adinamia, etc; solicitar una química sanguínea y un examen general de orina al laboratorio y medir de ser posible su presión arterial diariamente, y en dado caso, referir al paciente con el médico tratante. En el caso del uso de un alfa-bloqueante como la prazosina y la indometacina el caso es el mismo se produce una hipotensión y el manejo es el mismo.

En ocasiones el dentista debe atender a pacientes de la tercera edad con antecedentes de hipertensión arterial y padecimientos artríticos y que esté usando una terapia de antihipertensivos y antiinflamatorios; por lo que es necesario una especial precaución en el uso del AINE en pacientes que presenten o no dichos padecimientos ya que en éstos pacientes el uso de

éstos fármacos acentúan aun más el efecto hipotensor de los antihipertensivos; su mecanismo es que inhibe de manera importante la síntesis de prostaglandinas renales resultando una vasoconstricción y dificultando la excreción del sodio y agua, y suprimiendo la acción intermedia de las prostaglandinas en la acción antihipertensiva de fármacos como los IECA.

La alternativa en estos pacientes es utilizar analgésicos simples (p.ej. acetaminofen y/o ibuprofen), si no es imprescindible el uso de un AINE se manejará la fisioterapia. Si se usa un AINE vigilar de manera más estricta los valores tensionales sobre todo si se usan por tiempo prolongado; o bien utilizar AINE'S menos potentes como el sulindaco o los del tipo del ácido acetil salicilico a dosis mínimas antiinflamatorias como por ejemplo de 0.5 a 1 gramo cada seis horas. Se debe evitar lo más posible el uso del piroxicam, el naproxeno, la indometacina en éstos pacientes ya que han demostrado un mayor efecto presor. Otra alternativa sería utilizar antihipertensivos más seguros con uso simultáneo de un AINE como serían los bloqueadores alfa y las dihidropiridinas (antagonistas del calcio) ya que presentan un margen de mayor seguridad que los IECA, diuréticos, y beta bloqueantes para utilizar de manera conjunta (según el informe de la JNC-VI "The sixth report of the joint National committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure" Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2427)

Cabe aclarar que en pacientes de la tercera edad los mecanismos metabólicos se encuentran disminuidos por lo que los efectos tóxicos de los fármacos se acentúan más sobre todo en su excreción y vida media por lo que las dosis terapéuticas de antiinflamatorios deben ser reducidas, y seguir las medidas generales ya mencionadas. Por otro lado el cambiar un medicamento antihipertensivo por la necesidad de usar un AINE no es tarea

del dentista sino que es responsabilidad del médico tratante.

Es común que en la práctica odontológica se prescriba el ibuprofeno (Quadrax, Tabalon 400, Ibumer), éste medicamento retiene líquidos y produce edema por lo que debe usarse con mucha precaución en pacientes con antecedentes de descompensación cardíaca o hipertensión, ya que presenta reacciones secundarias como edema, hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con predisposición, hipertensión, palpitaciones y retención de líquidos. Su sobredosis produce toxemia cardiovascular (incluyendo hipotensión, bradicardia, taquicardia y fibrilación auricular).

La interacción con agentes antihipertensivos es antagonizar su efecto, sobre todo con el uso de diuréticos y agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. Por lo que el dentista deberá estar conciente de no prescribir éste medicamento a pacientes que nos refieran hipertensión con o sin tratamiento.

En una publicación hecha por Jane y col. en 1971 menciona que la aspirina y la indometacina actúan inhibiendo los más potentes mediadores de la inflamación, a las prostaglandinas; otorgándole el premio Nóbel de Medicina en 1982. En la década de los 90's Neddleman y col. describieron la presencia de dos tipos de ciclooxigenasa (cox), la COX-1 Y COX-2 por lo que se inicia la Era de fármacos selectivos para la inhibición específica de la ciclooxigenasa -2 (mencionada en el capítulo II ). A éstos medicamentos se les llamó Celecoxib, Rofecoxib; dentro de su interacción medicamentosa con los antihipertensivos, se refiere la recomendación del uso de inhibidores de la COX-2 o el sulindac, ya que siendo una prodroga de la indometacina parece ser relativamente inocua a nivel renal.

En general, se debe evitar la indometacina que tiene un prolongado efecto sobre las prostaglandinas renales y presenta clínicamente retención hídrica (edema maleolar); por lo que deberá tomarse en cuenta que la mayoría de los AINE'S pueden incrementar las dosis habituales de los antihipertensivos que se utilizan concomitantemente, además es una causa frecuente de hipertensión "resistente".

Si bien es cierto que ningún fármaco es 100 % efectivo y eficaz, es de tomar en cuenta por el dentista actualizarse y conocer los nuevos fármacos que se van presentando. En éste caso los inhibidores específicos de la COX-2 presentan una buena alternativa para el manejo conjunto de una terapia antiinflamatoria y antihipertensiva ya que los efectos secundarios que presentan son menores y su eficacia es aceptable en comparación con los demás AINE'S.

Por su parte el odontólogo que lleva acabo ésta terapéutica deberá mantener vigilada la presión arterial de su paciente hipertenso.

Los laboratorios farmacéuticos elaboran medicamentos que ayudan al paciente a mejorar su estado de salud, y realizan investigaciones con sus productos dando a conocer sus resultados. Tal es el caso del estudio odontológico que se efectuó para la valoración analgésica-antiinflamatoria del Celecoxib y en el cual cuatro estudios clínicos doble ciego, entre un placebo, otros AINE'S y el Celecoxib, en una muestra con 925 pacientes con dolor postquirúrgico de moderado a severo tras la extracción de terceros molares impactados y con requerimiento de remoción ósea; se utilizaron diferentes dosis únicas, comparando el inhibidor COX-2 con ibuprofeno y naproxeno valorando el dolor cada 15 minutos en la primera hora y cada 30 minutos por las 24 horas siguientes. El resultado en el manejo del dolor fue más rápido y en menores dosis del Celecoxib que de naproxeno e ibuprofeno. En conclusión aunque éste estudio fue realizado por un

laboratorio privado (monografía clínica de Celebrex, celecoxib de laboratorio Searle), y las características ya mencionadas de los inhibidores de la COX-2 es de tomar en cuenta dichos medicamentos para el tratamiento de pacientes con hipertensión controlada; recordando mantener vigilada la presión arterial (20-30).

## **MANEJO FARMACOLÓGICO ANALGÉSICO ANTIINFLAMATORIO DESDE EL PUNTO DE VISTA ODONTOLÓGICO Y LA INTERACCIÓN CON ANTIHIPERTENSIVOS.**

El manejo del dolor es inherente en la practica dental. Se estima que en USA el dentista prescribe 16 millones de recetas de AINE'S al año. Por lo que es indispensable que tenga un amplio conocimiento del mecanismo farmacológico de acción de éstas drogas (capitulo II), incluyendo las interacciones con otros medicamentos.

Los analgésicos-antiinflamatorios que más maneja el dentista para el dolor son:

### **AINES:**

Ácido Acetil Salicílico  
Ibuprofeno  
Flurbiprofen  
Diflunisal  
Naproxeno  
Ketorolaco  
Letoprofen  
Etodolac

### **NO OPIOIDES:**

Acetaminofen

Éstos medicamentos son usados por largo tiempo en pacientes con alteraciones de las articulaciones; pero el dentista los usa sólo para algunos días en tratamientos de dolores postoperatorios, por lo que sus efectos indeseables son minimos.

## CONCLUSIONES

Los AINE'S inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboexanos, sus interacciones con otras drogas depende de los niveles fisiológicos de éstos medicamentos. En suma, todos los AINE'S se unen fuertemente a las proteínas, las cuales propician a interacciones con otras drogas que comparten éstas características.

De acuerdo a la revisión investigada realizada tenemos que la interacción de los AINE'S con los antihipertensivos se dá principalmente con los IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), con los diuréticos y con los beta adrenérgicos.

Una mínima parte de la acción de éstas drogas depende de los mecanismos de las prostaglandinas renales, con lo cual ejercen un efecto antihipertensivo. Los demás antihipertensivos como los calcio-antagonistas, los alfa-bloqueadores, etc; al no depender sus mecanismos de acción de las prostaglandinas renales, no presentan interacción medicamentosa con los AINE'S.

Siendo dichas prostaglandinas las que modulan la vasodilatación, el filtrado glomerular, la secreción tubular renal de sodio y agua así como la del sistema renina-angiotensina-aldosterona; los AINE'S pueden atenuar la acción directa de los IECAS por inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales e indirectamente pueden interferir con la producción de prostaglandinas inducidas por los IECAS.

Siendo las prostaglandinas los mediadores más importantes en la acción de los IECAS en los pacientes hipertensos quienes tienen una baja producción de renina.

Los beta-bloqueadores reducen la presión sanguínea por varios mecanismos, incluyendo un incremento en la circulación sanguínea de las prostaglandinas. Este efecto puede ser inhibido por los AINE'S induciendo un bloqueo en la síntesis de estas prostaglandinas.

Los AINE'S interfieren con los diuréticos por reducción en la eficacia de la secreción de sodio y afectando la actividad de la renina en el plasma.

La evidencia de la interacción de AINE'S-antihipertensivos está dada en numerosos casos y reportes clínicos, como algunos ya expuestos en el presente capítulo.

Siendo por ejemplo el estudio de un meta-análisis en donde se muestra que la indometacina y el naproxen están asociados con un incremento significativo de la presión sanguínea y donde la aspirina y el ibuprofeno tienen efectos mínimos sobre la presión arterial. En otro estudio de meta-análisis se demostró que únicamente el piroxicam fué implicado en un aumento significativo de la presión sanguínea y la indometacina y el ibuprofeno no influyeron significativamente en una alta de la presión sanguínea; y el naproxen, la aspirina y el sulindac no tuvieron ningún efecto en la presión arterial.

Al tener éstas ambigüedades de estudios el clínico, entra en conflicto al no tener en claro cual medicamento antiinflamatorio produce menos alteración en el mecanismo de acción de los antihipertensivos por lo cual se mencionará la siguiente interrogante:

¿En qué grado los AINE'S inhiben la acción de los antihipertensivos?. En un estudio de meta-análisis y en el presente capítulo se demostró que el

aumento promedio de la presión sanguínea fué de 5 mm Hg. y un aumento por arriba de ésta cifra provoca una alteración en el mecanismo farmacológico de los antihipertensivos; es por esto que se insiste en que el médico u odontólogo que prescribe ambos medicamentos a un paciente se le esté checando a diario su presión arterial ya que dicho aumento puede elevar los riesgos relativos de un choque en pacientes hipertensos hasta en un 45 %. Otros estudios demuestran que éste riesgo se eleva hasta un 67% con respecto a la edad del paciente, siendo éste grupo los adultos de la tercera edad; y en pacientes con alteraciones de las arterias coronarias dicho riesgo se incrementa en un 15 %.

Es claro mencionar que tales riesgos aumentan aun más con el uso continuo y por largo tiempo de los AINE'S-antihipertensivos.

Para el caso en que un paciente hipertenso controlado se presente al consultorio dental, el odontólogo sólo se sujetará a indicar un AINE de acuerdo a lo ya establecido por un tiempo corto y principalmente en caso de dolor. Ahora la pregunta es ¿Qué tiempo tan corto?.

En estudios de meta-análisis se recomienda que el odontólogo maneje un tiempo razonable de 2-4 semanas y si alguno de los efectos ya mencionados en el presente capítulo se llegara a presentar en éste periodo, indicarle al paciente que lo reporte de inmediato para tomar las medidas necesarias y evitar un daño a futuro. Tal es el caso de la indometacina en la cual los efectos indeseables aparecen de manera inmediata (1-2 días) por lo que se aconseja que no se indique éste medicamento a pacientes hipertensos; otros reportes mencionan que tales efectos aparecen al cabo de 8 días con el uso del ibuprofeno y siete días para el naproxeno en uso concomitante con IECAS, diuréticos y beta-bloqueadores (31-36).

**En conclusión:** Si se va a prescribir a un paciente hipertenso, ya sea controlado o no, un AINE, se le debe de administrar por un periodo corto de tiempo y llevar un registro diario de su presión arterial, indicar al paciente que reporte al médico u odontólogo cualquier alteración que presente, usar los medicamentos ya expuestos que causen el menor daño, mantener comunicación por medio de la interconsulta con el medico tratante el cual prescribió el tratamiento antihipertensivo, sobretodo en pacientes con enfermedades cardiacas congestivas o que presenten concentraciones altas de renina, por lo que antes de indicar un AINE se debe tener una estrecha comunicación con el médico y por último hacer hincapié en usar medicamentos de primera elección como son:

- El acetaminofen.
- El ibuprofeno.

Y de segunda elección en periodos más largos de terapia antiinflamatoria :

- El rofecoxib (Vioxx).
- El celecoxib (Celebrex).

AUTOR DE LA TESINA  
CARLOS ESPARTACO AGUILAR MARTÍNEZ

## BIBLIOGRAFÍA.

1. HALABE.J, Lifnitz.A, López, J, Ramiro; EL INTERNISTA  
Ed. Mc Graw-Hill Interamericana y Asociación de Medicina Interna en  
; México, 1997; cap 44; p.p. 185-195.
2. ROSE. L, Kaye D; MEDICINA INTERNA EN ODONTOLOGÍA;  
2ª edición; Ed. Salvat; 1992; cap. 87; USA; p.p. 517-525.
3. CAMPBELL. R, Francis. G; MANUAL INTERNACIONAL DE  
HIPERTENSIÓN; cap I-V; Edit. Hoechst Marion Roussell, 1999;  
NY-USA; p.p. 1-2
4. JIMÉNEZ. P. CLÍNICA DE ADMISIÓN; Datos no publicados;  
Facultad de Odontología; UNAM, México, DF. , 2001.
5. GUADALAJARA J.F.;CARDIOLOGÍA; 5ª edic.; Ed. Méndez Editores;  
Méx. D.F.;1998; p.p.596-599.
6. LITTER. M; COMPENDIO DE FARMACOLOGÍA; 4ª edición;  
Edit. Interamericana,USA; 1992; cap. 23,43; 4ª edic;  
p.p. 313-335,608-638.
7. ISSELBACHER. K, Braunwal. E, Wilson. J, Martín J, Fauci. A,  
Kasper. D; PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA "HARRISON";  
13ª edición; Ed. Mc. Graw-Hill Interamericana; USA; 1994; cap. 209;  
p.p. 1295-1299.

8. HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL; GUÍA DIAGNOSTICO-TERAPÉUTICA "PRACTICA DIARIA"; Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social; Vol. 35;No. 6, 1997; Méx. DF.; p.p. 411-430.
9. GUÍA PROFESIONAL DE MEDICAMENTOS "MANUAL DE CONSULTA PARA MÉDICOS, ODONTÓLOGOS Y FARMACÉUTICOS; Ed. Manual Moderno; 4ª edición;1993; cap. 22; USA; p.p. 159-184,197-217.
10. ROSENSTEIN. E; DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS; PLM 45ª edición; México;1999.
11. PARIS. P, Stewart. R; TRATAMIENTO DEL DOLOR EN MEDICINA DE URGENCIAS; 5ª edición; Ed. El manual Moderno;1990; cap. 1; USA; p.p. 1-10.
11. MOSBY'S MEDICAL, NURSING AND ALLIED HEALTH DICTIONARY MOSBY; Year Book, IMC; 1994.
13. FERENCIK. M, Sturtiniona. V; "CONTROL ENDÓGENO Y MODULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN"; Folia-Biol. Praita, 1996: 42(1-2): 47.
14. GEBOES-K; DE LA INFLAMACIÓN A LA LESIÓN; Acta Gastroenterol-BRLG. 194; 57(5-6);273-284.

15. STURTIÑOVA.V, Jakubovsky. J, Hulin. I; FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES; Inflammation and fever; 1995.
16. PÉREZ Tamayo. R; INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA; 2ª edición; Ed. Panamericana; cap. Inflamación; Méx. p.p 193-235.
17. ROBINS. S.L, Angell. M, Kumar. V; PATOLOGÍA HUMANA; 3ª edición Ed. Interamericana;., 1988, cap Inflamación y Reparación; USA; p.p. 29-63.
18. LYNCH. M, Brightman. V, Greenberg. M; MEDICINA BUCAL DE BURKET, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO; 9ª edición, Ed. Mc Graw Hill-Interamericana;1997; cap. 9; USA; p.p. 326-335.
19. JEFFREY P; DOLOR OROFACIAL SEGÚN BELL; Ed. 5ª ;Barcelona España; Edit. Quintessence,S.L; cap. 21; p.p. 61-89.
20. [http://www.suc/uruguay.org/revista/v14n1/consha\\_04.htm](http://www.suc/uruguay.org/revista/v14n1/consha_04.htm)  
TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL;  
Primer consenso uruguayo sobre hipertensión arterial; Revista uruguaya de cardiología;
21. <http://www.mapaweb.com/hta/guia2/asociaci.htm>  
ASOCIACIONES DE ANTIHIPERTENSIVOS. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS; Hipertensión arterial guía de tratamiento.

22. <http://www.ugr.es/vatencfar/bafac35.htm>  
JÁCOME. A; INTERACCIÓN ENTRE ANTIHIPERTENSIVOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS; Boletín de Atención Farmacéutica Comunitaria; Vol. 3; no. 5; mayo 1999; Madrid.
23. <http://www.saha.org.ar/temas/refractaria.htm>  
HIPERTENSIÓN REFRACTARIA.
24. <http://www.laboratoriosamerica.com.co/web/ibumer.Php3>  
IBUMER (IBUPROFENO); Laboratorios América; agosto 2000.
25. <http://www.wedyweb.com/profesion/enfermedades/aines>  
CABALLERO. C; ANTIINFLAMATORIOS, Guía para el empleo de AINE'S.  
Primer Portal Integral de la salud.
26. WHELTAN A, Fort H, Puma H; INHIBIDORES ESPECÍFICOS DE LA CILCOOXIGENASA-2 Y FUNCIÓN CARDIORRENAL; Un ensayo aleatorizado y controlado de celecoxib y rofecoxib en ancianos hipertensos con artritis; American Journal of Therapeutics 2001; 8(2): 85-95.
27. FIERRO-CARRION. G, Venkata. C; NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDS) AND BLOD PRESSURE; The American Journal of Cardiology; Vol. 80; sep 15; 1997; 775-776.

27. THAKUR. V, Cook. E, Wallin. D; ANTIHYPERTENSIVE EFEECT OF THE COMBINATION OF FOSINOPRIL AND HCT2 IN RESISTANT TO INTERFERENCE BY NONSTEROIDAL ANTIIFLAMMATORY DRUGS/ NSAIDS AND HIPERTENSION; American journal Hipertensive; sep 1999; vol. 12; No. 9; part 1; pp. 925-2-928.
29. KLASSEN. D, Goodfriend. T, Shuna. A; ASEESSMENT OF BLOOD PRESSURE DURING TREATMENT WITH NAPROXEN OR IBUPROFEN IN HYPERTENSIVE PATIENTS TREATED WITH HYDROCHLOROTHIAZXIDE/ANTIHYPERTENSIVE THERAPY; Journal Clinic Pharmacol; 1993;33; pp.971-978.
30. PAGE. J, Henry. D; CONSUMPTION OF NSAIDS AND THE DEVELOPMENT OF CONGENTIVE HEART FAILUR IN ELDERLY PATIENTS/AN VADER RECOGNIZED PUBLIC HEALTH PROBLEM; Arch Intern Med; Marz 27-2000; vol. 160; pp.777-784.
31. POPE. J, Anderson J, Felson D; META ANALYSIS OF THE EFFECTS OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON BLOOD PRESSURE; Arch Intern Med; Feb 22-1993; vol. 153; pp.477-484.
32. HERDINK. E, Leufkens H, Herings R; NSAIDS ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF CONGESTIVE HEART FAILURE IN ELDERLY PATIENTS TAKING DIURETICS; Arch Intern web; may 25-1998; vol. 158;pp.1108-1112.

33. HAUSTON. M, Weir M, Gray J; THE EFFECTS OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON BLOOD PRESSURES OF PATIENTS WITH HYPERTENSION CONTROLLED BY VERAPAMIL; Arch Intern Med; May 22-1995; vol. 155; pp. 1049-1054.
34. ABE. K, Ito T, Sato. M, Toshiaki. H; ROLE OF PROSTAGLANDIN IN THE ANTIHYPERENSIVE MECHANISM OF CAPTOPRIL IN LOW RENINE HYPERTENSION; Clinical Science; 1980; sup 59: pp.1415-1445.
35. MOORE. P, Gage. T, Hersh. E; ADVERSE DRUG INTERACION IN DENTAL PRACTICE/INTERACTION ASSOCIATED WIHE ANALGESICS, PARTE III IN A SERIES BY HAAS DANIEL; cap. Pharmacology; JADA; March 1999; vol 130; pp. 397-406.
36. JNC-VI "THE SIX REPROTE OF THE JOINT NATIONAL COMITTE ON PREVERTION, DEFECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE"; Arch intern med; nov24-1997; vol.157; pp. 2413-2446.