



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS:  
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS IMPLICADAS  
EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ODONTOLÓGICA.

### **T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

LAURA YARELI CUEVAS ZAVALA

TUTOR: C.D. Q.F.B. CRUZ HÉCTOR MAGAÑA MEDINA

ASESORA: Esp. CAROLINA VEGA RAMÍREZ

MÉXICO, D.F.

2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*A la Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme las puertas de la mayor casa de estudios de Latinoamérica, y permitirme estudiar dentro de sus aulas todos estos años.*

*A la Facultad de Odontología, por todas las enseñanzas que pude aprender dentro de sus aulas, así como a los diferentes docentes que me brindaron sus conocimientos y su apoyo para seguir adelante día a día.*

*A mis padres Cleominio Cuevas Guillén y Laura Zavaleta García, por su apoyo incondicional y estar siempre a mi lado, por motivarme a ser una buena persona y seguir adelante para superarme cada día, gracias por todo.*

*A mis abuelitos Filiberto Zavaleta y Cira García, por brindarme su apoyo durante toda la carrera, sin el cual ahora no se culminaría este camino, los amo.*

*A mis hermanas Harumy Fernanda y María José por motivarme a seguir adelante y haber sido mis pacientes durante mi formación académica.*

*A mi novio Omar Díaz que nunca me dejó sola durante este camino, e incluso luchó conmigo para alcanzar esta meta, gracias por estar aquí compartiendo logros y derrotas, por motivarme a alcanzar mis sueños y poder compartirlos.*

*A toda mi familia, porque siempre creyeron en mí, en que lograría alcanzar esta meta.*

*A mi tutor CD. Q.F.B Cruz Héctor Magaña Medina por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, por haberme tenido toda la paciencia del mundo para guiarme durante todo el desarrollo de la tesina.*

*A mi asesora. Esp. Carolina Vega Ramírez por ayudarme a concluir satisfactoriamente mi trabajo de investigación.*

*Al doctor Alberto Abel González por abrirme las puertas al campo profesional para trabajar con él y seguir aprendiendo fuera de la escuela para enriquecer mis conocimientos.*

*A mis amigos, porque compartimos grandes momentos dentro y fuera de las aulas, aprendimos a trabajar en equipo y lo que es el compañerismo, nunca hizo falta quien me brindara un abrazo o palabras de aliento en los malos momentos.*

*A todos los pacientes que pude atender dentro de la facultad, porque sin ustedes el conocimiento de todos estos años estaría incompleto, gracias por poner su salud en mis manos.*

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	7
<b>OBJETIVO</b> .....	10
<b>CAPÍTULO I. INFLAMACIÓN</b> .....	11
1.1.-Definición .....	11
1.2.-Clasificación .....	12
1.2.1.- Según la duración .....	12
1.2.2.- Según la localización .....	12
1.2.3.- Según el tipo de exudado .....	12
1.3.-Fisiopatología .....	13
<b>CAPÍTULO II. DOLOR</b> .....	16
2.1.-Definición .....	16
2.2.-Clasificación .....	16
2.3.-Fisiopatología .....	16
2.3.1.- Transducción .....	16
2.3.2.- Transmisión .....	17
2.3.3.- Percepción .....	17
2.3.4.- Modulación .....	18
<b>CAPÍTULO III. FIEBRE</b> .....	19
3.1.-Definición .....	19
3.2.-Fisiopatología .....	20

<b>CAPÍTULO IV. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)</b> .....	21
4.1.-Mecanismo de acción .....	21
4.2.-Ciclooxigenasas .....	23
4.2.1.-COX-1 .....	23
4.2.2.-COX-2 .....	23
4.2.3.-COX-3 .....	23
<b>CAPÍTULO V. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE</b>	
<b>EICOSANOIDES</b> .....	26
5.1.-Células sanguíneas .....	26
5.2.- Sistema cardiovascular .....	27
5.3.-Pulmón .....	27
5.4.-Riñón .....	28
5.5.-Sistema nervioso .....	28
5.6.- Sistema reproductor y endócrino .....	29
5.7.-Tracto gastrointestinal .....	30
<b>CAPÍTULO VI. CLASIFICACIÓN DE LOS AINE</b> .....	31
6.1.-Inhibidores no selectivos .....	31
6.2.-Inhibidores selectivos de COX-2 .....	32
<b>CAPÍTULO VII. USO TERAPÉUTICO EN ODONTOLOGÍA</b> .....	37
7.1.-Antiinflamatorio .....	37
7.2.-Analgésico .....	37
7.3.-Antipirético .....	38
7.4.-Antiagregante plaquetario .....	39

## **CAPÍTULO VIII. AINE MÁS UTILIZADOS EN ODONTOLOGÍA Y SU**

<b>IMPLICACIÓN CLÍNICA</b> .....	40
8.1.-Ácido acetilsalicílico .....	41
8.2.-Paracetamol .....	47
8.3.-Metamizol .....	52
8.4.-Ibuprofeno .....	55
8.5.-Naproxeno .....	58
8.6.-Ketorolaco .....	61
8.7.-Diclofenaco .....	65
8.8.-Meloxicam .....	68
8.9.-Celecoxib .....	72
8.10.- Implicaciones de los parámetros farmacocinéticos .....	77
8.10.1.- Biodisponibilidad .....	77
8.10.2.- Unión a proteínas plasmáticas .....	79
8.10.3.- Vida media .....	82
8.10.4.- Volumen de distribución .....	83
8.10.5.- Metabolismo presistémico .....	84
8.10.6.- Aclaramiento .....	87
<b>CONCLUSIONES</b> .....	89
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	91

## **INTRODUCCIÓN**

El manejo del dolor, desde el punto de vista farmacológico, debe realizarse siguiendo dos caminos: la identificación de la lesión que lo produce, para el manejo causal del mismo, y su manejo sintomático. El tratamiento del dolor orofacial comienza con un diagnóstico certero que permite identificar la causa de su origen y prosigue con un tratamiento odontológico adecuado, el cual en muchos casos, se apoya en el uso de fármacos para controlar el dolor.

El grupo de fármacos conocidos como Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) que prescribe el odontólogo en su práctica diaria, no está exento de riesgos; es frecuente que su indicación se realice sin la suficiente evaluación de los beneficios contra los daños que potencialmente pudieran causar de no ser prescritos adecuadamente, y es precisamente este propósito el que nos motiva a realizar este trabajo, para que el profesional de la salud disponga de los conocimientos necesarios ante las posibilidades de tratamiento farmacológico de los procesos inflamatorios orofaciales.

## **ANTECEDENTES**

En todos los tiempos y lugares el hombre ha buscado alternativas para atenuar el sufrimiento, preservar la salud y mantener la vida. Desde la descripción de la triada de; dolor, calor y tumor por Cornelio Celso (25 a.C.- 50 d.C.) y posteriormente la pérdida de la función, constituyen síntomas cardinales de la mayoría de las enfermedades, lo que ha propiciado la búsqueda de sustancias que sean capaces de aliviar o atenuar estas manifestaciones del organismo y que nos anuncian la existencia de alguna alteración fisiológica. <sup>1</sup>

Aristóteles consideró al dolor como un sentimiento y lo clasificó como una pasión del alma en la que el corazón era el centro. Vesalius, Descartes y Galeno relacionaron el dolor con una sensación en la que el cerebro jugaba un rol importante. Fue hasta el siglo XIX que Mueller, Van Frey y Goldschider plantearon la hipótesis de los neuroceptores y nociceptores.<sup>2</sup>

Los efectos medicinales de las preparaciones realizadas con la corteza del sauce son conocidos desde hace siglos por muchas culturas. En 1829, Leroux aisló el ingrediente activo, un glucósido amargo denominado salicilina, sustancia que más adelante en 1859, fue sintetizada por Kolbe bajo el término de ácido salicílico.<sup>1,2</sup>

En 1870 se utilizó el ácido salicílico como antiséptico, pues se sabía que liberaba fenol en el organismo y aunque reducía la fiebre, no afectaba a la infección que la causaba.<sup>1,2</sup>

En 1897, Heinrich Dresser tras muchos ensayos de estabilidad, pureza y eficacia, logra elaborar el ácido acetilsalicílico y es Félix Hoffmann, en el mismo año quien demuestra sus efectos analgésicos en la artritis, así como su utilidad en el manejo de la fiebre. En 1898 Bayer adquiere la patente y un año después es introducido al mercado farmacéutico (Figura 1).<sup>2</sup>

El nombre de aspirina proviene de la fuente natural de sus precursores (*Spiracea*, sauces). Desde su introducción en el mercado a finales de la década de 1890, la aspirina se ha usado más que cualquier otro fármaco.<sup>3</sup>

**BAYER**

*Genuine*

# ASPIRIN

SAY "BAYER" when you buy Aspirin. Insist!  
Unless you see the "Bayer Cross" on tablets, you are not getting the genuine Bayer product prescribed by physicians over 23 years and proved safe by millions for

Colds	Headache
Toothache	Rheumatism
Neuritis	Lumbago
Neuralgia	Pain, Pain

Accept only "Bayer" package which contains proper directions.

Figura 1. 1898, Bayer adquiere la patente de la aspirina.<sup>4</sup>

## **OBJETIVO**

Analizar las características farmacológicas de los Antiinflamatorios No Esteroideos y las implicaciones que tienen con otros medicamentos, para poder hacer una buena prescripción en la práctica clínica.

# CAPÍTULO I. INFLAMACIÓN

## 1.1.-Definición

La inflamación es una reacción local de los tejido conectivos vascularizados a la agresión.<sup>5</sup>

El proceso inflamatorio incluye una serie de fenómenos que pueden ser desencadenados por diversos estímulos (agentes infecciosos, isquemia, interacciones antígeno-anticuerpo, y lesiones térmicas o físicas de otra índole).<sup>6, 7</sup>

- Cambios macroscópicos: la respuesta se acompaña de los conocidos signos clínicos como rubor, tumor, calor, dolor y pérdida de la función.<sup>5, 7,8</sup>
- Cambios microscópicos (Tabla 1):

Células de la sangre	Células de los tejidos	Mediadores químicos
- LPMN.	- Fibroblastos.	- Aminas
- Linfocitos.	- Células	vasoactivas.
- Monocitos.	endoteliales.	- Proteasas.
- Células		- Metabolitos del
plasmáticas.		ácido
- Plaquetas.		araquidónico.
- Basófilos.		- Citocinas.
		- Óxido nítrico.

Tabla 1. Cambios microscópicos en la inflamación.<sup>7</sup> (Modificado)

## 1.2.-Clasificación

### 1.2.1.-Según duración

- Aguda: Respuesta inmediata a un agente lesivo, manifestándose por sus caracteres clásicos, color, rubor o enrojecimiento, tumor o tumefacción y pérdida o disminución de la función.<sup>7,8</sup>
- Crónica: Duración prolongada (semanas o meses) en las que se pueden ver simultáneamente signos de inflamación activa, de destrucción tisular y de intentos de curación.<sup>7,8</sup>

### 1.2.2.-Según localización

- Absceso: Colección localizada de pus causada por supuración enclavada en un tejido, órgano o espacio circunscrito.
- Úlceras: Solución de continuidad defecto o excavación local de la superficie de un órgano, epitelio, mucosa, causada por esfacelo (descamación) de tejido neurótico inflamado.
- Membranosa: Caracterizada por la formación de una membrana constituida por fibrina precipitada, epitelio necrótico y leucocitos.<sup>7</sup>

### 1.2.3.-Según carácter del exudado

El exudado varía en el contenido de líquido, proteínas plasmáticas y células.

- Seroso: Abundante líquido acuoso, pobre en proteínas. Ej.: ampollas cutáneas.
- Fibrinoso: Abundante proteínas plasmáticas, incluido fibrinógeno.
- Supurada o purulenta: Exudado purulento generalmente producido por microorganismos (estafilococos, neumococos y meningococos)
- Hemorrágica: Causado por rotura de un vaso según su localización.<sup>7,8</sup>

### **1.3.-Fisiopatología**

En la inflamación aguda ocurren cambios a nivel:

- Vascular: alteración del calibre de los vasos sanguíneos llevada a cabo por mediadores químicos, se presentan vasoconstricción y vasodilatación.
- Celular: extravasación de leucocitos al área de la lesión.

Hay acumulación de leucocitos polimorfos nucleares (LPN) principalmente neutrófilos, y de monocitos en el foco inflamatorio. El objetivo que tienen estas células en el foco inflamatorio es fagocitar al agente agresor, como también los restos de tejidos dañados, entonces cumplen una función defensiva.<sup>6, 7</sup>

La secuencia en el transporte de leucocitos hacia el sitio de la lesión es la siguiente.

- Marginación, rodamiento y adhesión.
- Migración.
- Quimiotaxis.
- Fagocitosis.

### **Mediadores químicos de la inflamación**

Cualquier sustancia endógena cuya concentración aumenta en el sitio de traumatismo inflamatorio, son producidos localmente por células en el sitio afectado sintetizados por el hígado que se encuentran circulantes en el plasma.<sup>5,7,8</sup>

## **Aminas vasodilatadoras**

- Histamina: se localiza en mastocitos, basófilos y plaquetas, es un vasodilatador que relaja fibras musculares lisas, se sintetiza en endotelio, se libera en lesiones físicas.<sup>7</sup>
- Serotonina: se localiza en células cebadas, es activada por el factor de plaquetas (PAF), induce vasodilatación y aumenta la permeabilidad vascular.<sup>6,8</sup>

## **Proteasas plasmáticas**

Derivan del plasma y son reguladas por tres factores:

- Sistema de complemento: síntesis de proteínas de C1 a C9. Incrementa permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización.
- Sistema de cininas: activado por el factor Hageman (XII), sintetizado por el hígado, estimula liberación de bradicinina.
- Sistema de la coagulación: el fibrinógeno es convertido en fibrina por acción de trombina para formar fibrinopéptidos y aumentar la permeabilidad vascular produciendo quimiotaxis de leucocitos.<sup>5,7</sup>

## **Derivados del ácido araquidónico**

La vía de la ciclooxigenasa sintetiza prostaglandinas y tromboxanos a partir de fosfolipasa A<sub>2</sub> localizada en la membrana celular (Figura 2).

Las plaquetas sintetizan tromboxano (TXA<sub>2</sub>) que es un potente agente plaquetario vasoconstrictor. El endotelio carece de tromboxano sintetasa pero posee prostaciclina sintetasa capaz de inducir la formación de PGI<sub>2</sub> vasodilatador e inhibidor potente de la agregación plaquetaria.<sup>6, 7, 8</sup>

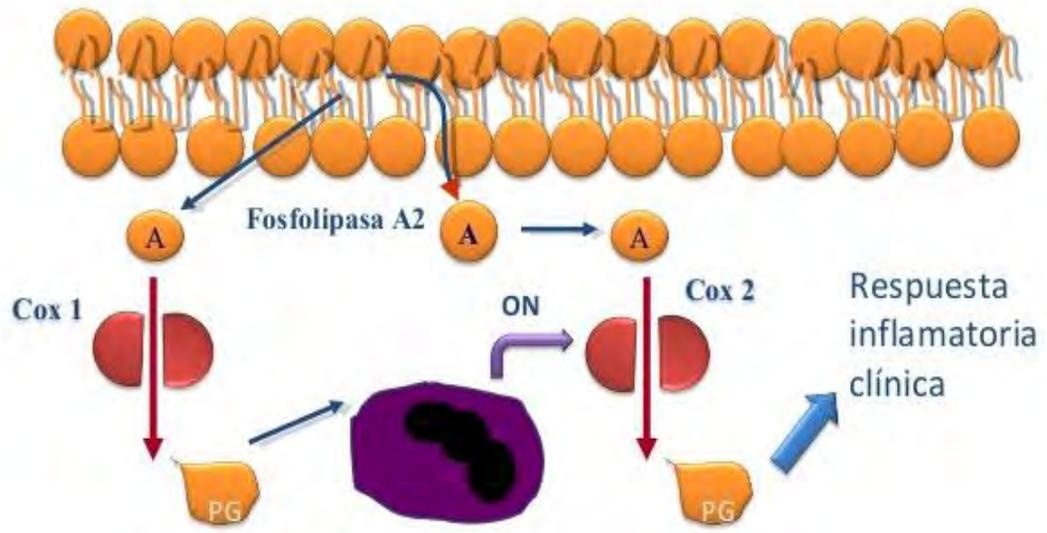


Figura 2. Papel de la ciclooxygenasa en la inflamación. <sup>9</sup>

## **CAPÍTULO II. DOLOR**

### **2.1.-Definición**

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió el dolor como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial".<sup>2, 10</sup>

El dolor es un mecanismo que sirve para proteger al organismo: aparece siempre que ha sido lesionado cualquier tejido y hace que el individuo reaccione eliminando o alejándose del estímulo doloroso.<sup>11</sup>

### **2.2.-Clasificación**

- Somático: (localizado en hueso, piel, músculos, articulaciones o tejido conectivo), caracterizado por tener una ubicación precisa.<sup>2</sup>
- Visceral: (en órganos internos como intestino, útero, páncreas), que puede estar bien localizado o parecer que proviene de otras estructuras del organismo.<sup>2</sup>

### **2.3.-Fisiopatología**

La nocicepción tiene cuatro etapas:

2.3.1.-Transducción. Los del dolor, localizados en estructuras somáticas y viscerales, liberan bradicinina, potasio, prostaglandinas, histamina, leucotrienos, serotonina y sustancia P, como respuesta a estímulos térmicos, químicos o mecánicos, lo que resulta en activación o sensibilización del nociceptor. El potencial de acción se transmite a lo largo de las fibras nerviosas aferentes hacia la médula espinal.<sup>2,11</sup>

2.3.2.-Transmisión. La transmisión del dolor se lleva a cabo en las fibras nerviosas aferentes A $\delta$  y C. Las fibras A $\delta$  son de un diámetro mayor, están mielinizadas, se caracterizan por su transmisión rápida y por especializarse en el dolor bien localizado. Las fibras C, de transmisión lenta, amielínicas, de diámetro reducido, transmiten el dolor sordo, de localización pobre. La interacción entre neurotransmisores y neurorreceptores explica la serie de eventos que se llevan a cabo para que el dolor se manifieste. A través del tracto espino talámico, este proceso inicial asciende al cerebro.<sup>2,11</sup>

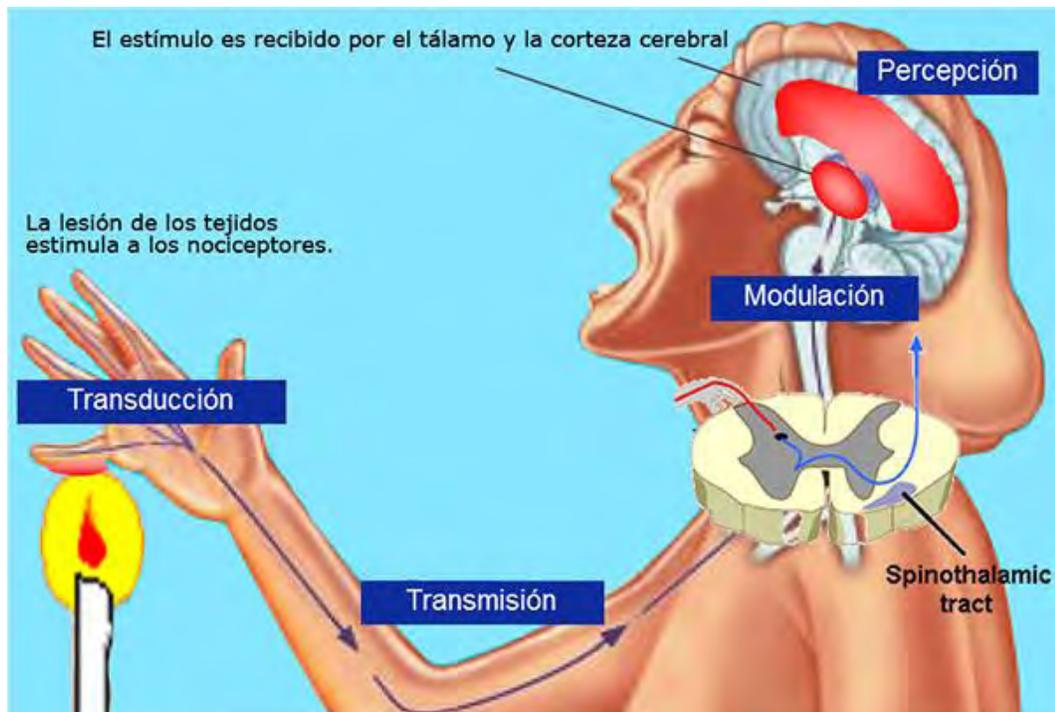


Figura 3. Nocicepción del dolor.<sup>12</sup>

2.3.3.-Percepción. La experiencia dolorosa se hace consciente en las estructuras corticales. El cerebro puede acomodar un número limitado de señales dolorosas, y son las funciones cognitivas y la conducta quienes se encargan de modificar la respuesta.<sup>2,11</sup>

2.3.4.-Modulación. El organismo lleva a cabo una serie de procesos complejos para modular el dolor, entre ellos se encuentra el sistema endógeno opioide, que forma parte del sistema nervioso central y controla la actividad de otros sistemas de neurotransmisión. Sus neurotransmisores son: encefalinas, dinorfinas y betaendorfinas, que tienen el papel de enviar el mensaje químico a las neuronas para indicarles que deben hacer; por su parte sus receptores son de tres tipos:  $\mu$  (mu)  $\delta$  (delta) y  $\kappa$  (kappa), se localizan en todo el sistema nervioso central, y se unen a los receptores opiáceos y modulan la transmisión de impulso nervioso para llevar a cabo diversas funciones. (Figura 3).<sup>2,11</sup>

## **CAPÍTULO III. FIEBRE**

### **3.1.-Definición**

La reacción febril es una respuesta integrada por factores endocrinos, autonómicos y conductuales coordinados por el hipotálamo, principal estructura funcional en la cascada de complejos implicados en el control de la temperatura corporal dentro del rango de valores permisibles para la sobrevivencia.<sup>11,13,14</sup>

Suele presentarse como resultado de la exposición del cuerpo a microorganismos infectantes, complejos inmunitarios u otras causas de inflamación.<sup>13,14</sup>

Estos agentes inductores estimulan la producción de pirógenos endógenos, ya se trate de mediadores solubles o citocinas, por células de la línea monocito macrofágica, linfocitos o células neoplásicas, infectadas por virus y otras. Entre las citocinas circulantes con acción pirogénica se encuentran la interleucina 1  $\alpha$  y  $\beta$  (IL1), la interleucina 6 (IL6), el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y  $\beta$  (FNT), el interferón  $\alpha$  y  $\beta$  (INF) y la proteína  $\alpha$  1 inflamatoria del macrófago (PIM).<sup>7,13</sup>

Las citocinas circulantes probablemente no penetran en el cerebro, pero interactúan con elementos sensoriales en el órgano vascular de la lámina terminal (OVLT) y otras regiones cercanas al cerebro, donde promueven la síntesis de prostaglandinas E2 a través de la estimulación de la ciclooxigenasa.<sup>13,14</sup>

### 3.2.-Fisiopatología

Las prostaglandinas E<sub>2</sub> se difunden atravesando la barrera hematoencefálica hasta el área preóptica del hipotálamo anterior y producen la liberación de citocinas en los sitios terminales y distales de las neuronas responsables de los componentes autonómicos, endocrinos y conductuales de la respuesta febril.<sup>13</sup>

La variación del punto prefijado hipotalámico está mediada por la acción de la prostaglandina E<sub>2</sub>.

Al producirse el ascenso del punto prefijado hipotalámico se estimulan los mecanismos de conservación y producción de calor corporal a través del temblor involuntario, calambre muscular, aumento del metabolismo celular y la vasoconstricción.<sup>11,13,14</sup>

La secuencia de liberación de citocinas que lleva a la producción hipotalámica de prostaglandinas E<sub>2</sub> tiene una duración en general de 60-90 minutos.<sup>13</sup>

La fiebre aparece cuando hay un ajuste en la elevación transitoria del punto prefijado del centro termosensible. Al producirse esto, la temperatura corporal resultará aumentada con respecto al valor de referencia y consecuentemente se desarrollan mecanismos, cuya resultante funcional es la pérdida de calor, principalmente a través de la vasodilatación y sudación.<sup>13,14</sup>

Esto puede suceder por diferentes razones fisiológicas: por la propia acción de la fiebre en la cual están implicadas sustancias de conocido efecto inmunológico que contribuyen a controlar al agente que la originó, por la desaparición de este agente debido a medidas terapéuticas específicas como es el uso de antibióticos o por la acción de los antipiréticos.<sup>7,13,14</sup>

## **CAPÍTULO IV. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)**

Los AINE son un grupo heterogéneo de compuestos, frecuentemente no relacionados químicamente, la mayoría son ácidos orgánicos que comparten propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas, así como efectos antiagregantes plaquetarios y uricosúricos en diferente proporción.<sup>2,6</sup>

Bloquean la síntesis de prostaglandinas al inhibir, con mayor o menor potencia y especificidad, las isoformas de la ciclooxigenasa (COX).<sup>2,3,6</sup> Esta enzima es la responsable de la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas y tromboxanos.<sup>2,15</sup>

### **4.1.-Mecanismo de acción**

Han sido llamados eicosanoides las familias de prostaglandinas, leucotrienos y compuestos similares porque derivan de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos. En seres humanos, el ácido araquidónico es el precursor más abundante y proviene del ácido linoleico de los alimentos o se ingiere como parte de la dieta. El ácido araquidónico se encuentra esterificado a los fosfolípidos de membrana.<sup>6,15,16</sup>

En respuesta a estímulos hormonales o de otro tipo la fosfolipasa A<sub>2</sub> ataca los fosfolípidos de la membrana liberando araquidonato del carbono central del glicerol, a continuación las enzimas del retículo endoplásmico liso convierten el araquidonato en prostaglandinas, empezando con la formación de PGH<sub>2</sub> que es el precursor inmediato de muchas prostaglandinas y tromboxano (figura 4).<sup>15,16,17</sup>

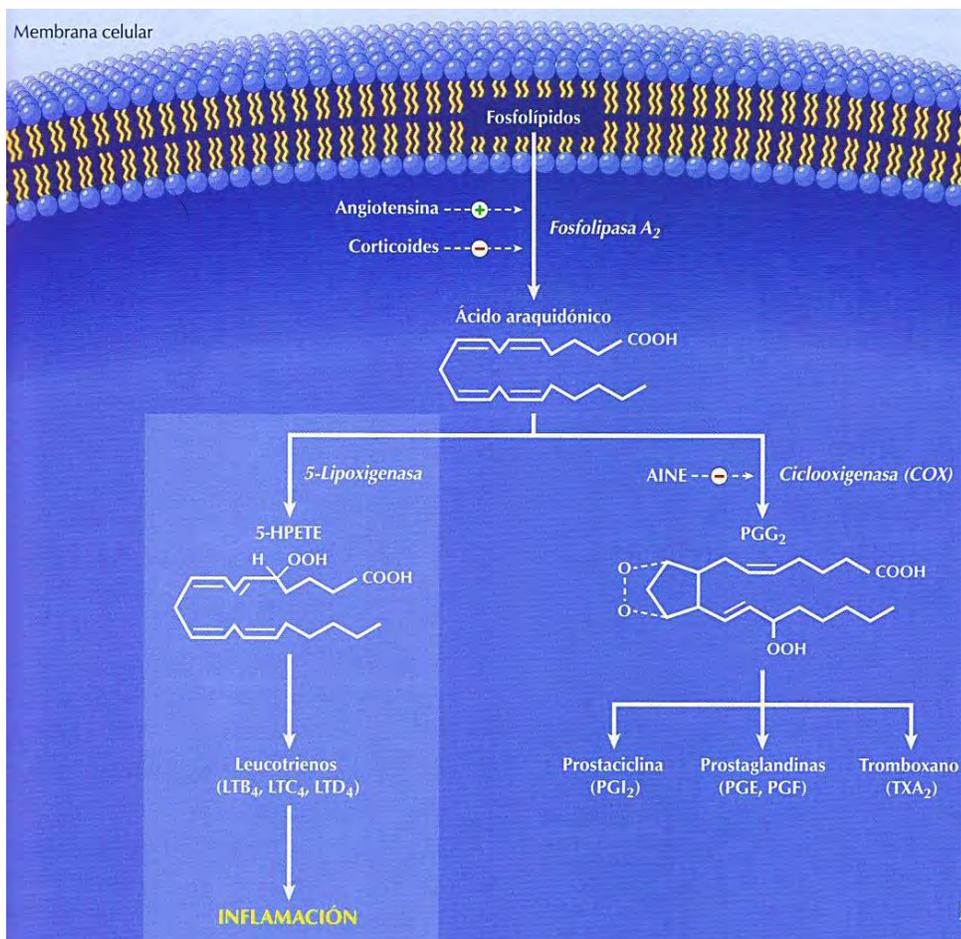


Figura 4. Biosíntesis de los productos del ácido araquidónico.<sup>18</sup>

Las dos reacciones dan lugar a PGH<sub>2</sub> y están catalizadas por la ciclooxygenasa.<sup>16</sup>

En el primero de estos dos pasos, la actividad COX introduce oxígeno molecular para convertir el araquidonato en PGG<sub>2</sub>. El segundo paso, catalizado por la actividad peroxidasa de la COX, convierte PGG<sub>2</sub> en PGH<sub>2</sub>. Del que se obtienen las diferentes prostaglandinas.<sup>6,16</sup>

La enzima ciclooxygenasa (COX) está presente en dos isoformas: la constitutiva (COX1) y la inducible (COX2), además de (COX3) una isoforma

que es sintetizada a partir del gen que codifica COX1.<sup>13</sup> La estructura y la actividad enzimática en ambas moléculas es similar, la diferencia fundamental radica en la expresión y regulación debida a variaciones en la estructura genética y en las regiones regulatorias.<sup>2,16</sup>

## **4.2.-Ciclooxigenasas**

**4.2.1.-COX1** es constitutiva de todos los tejidos, se encarga del mantenimiento básico de las células<sup>13</sup> responsable de la formación de prostaglandinas que participan en funciones homeostáticas.<sup>2</sup> Incluidos la protección de la mucosa gastrointestinal; control del flujo sanguíneo renal, respuestas autoinmunes; funciones pulmonares y del sistema nervioso central; cardiovasculares y reproductivas.<sup>6,16,17</sup>

**4.2.2.-COX2** inducida en la inflamación por varios estímulos, como citocinas, endotoxinas y factores de crecimiento, origina prostaglandinas inductoras, que contribuyen al desarrollo del edema, rubor, fiebre e hiperalgesia. La COX2 se expresa también en las células vasculares endoteliales normales, que secretan prostaciclina en respuesta al estrés de cizallamiento.<sup>2,16,19</sup>

**4.2.3.-COX3** ubicada en el cromosoma 9, difiere de la COX1 por la retención de 1 intrón en su mRNA. Este cambio estructural hace que la COX3 se oriente a nivel celular hacia el retículo endoplasmático y la envoltura nuclear; tiene la capacidad de sintetizar PGs a partir del ácido araquidónico.<sup>20</sup>

La COX3 cuenta dentro de sus propiedades la de ser constitutiva como la COX1, igualmente su concentración es inversa a la concentración de peróxidos en los tejidos.<sup>20</sup>

## Resultado del metabolismo de la ciclooxigenasa

- Prostaglandinas ( $\text{PGD}_2$ ;  $\text{PGE}_2$ ;  $\text{PGF}_2$ ), sintetizadas y liberadas a nivel de la boca y el resto del tubo digestivo, el riñón y otros tejidos, promueven la vasodilatación y el edema en la inflamación.<sup>16,19</sup>
- Prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ), sintetizada a nivel de los endotelios con acción vasodilatadora local y antiagregante plaquetario.<sup>16,19,21</sup>
- Tromboxano ( $\text{TxA}_2$ ), sintetizado exclusivamente a nivel de la plaqueta, esencial compuesto que promueve la hemostasia primaria (evento regido por las plaquetas) ya que es un excelente agregante plaquetario y tiene además una poderosa acción vasoconstrictora local (Figura 5).<sup>19,21</sup>

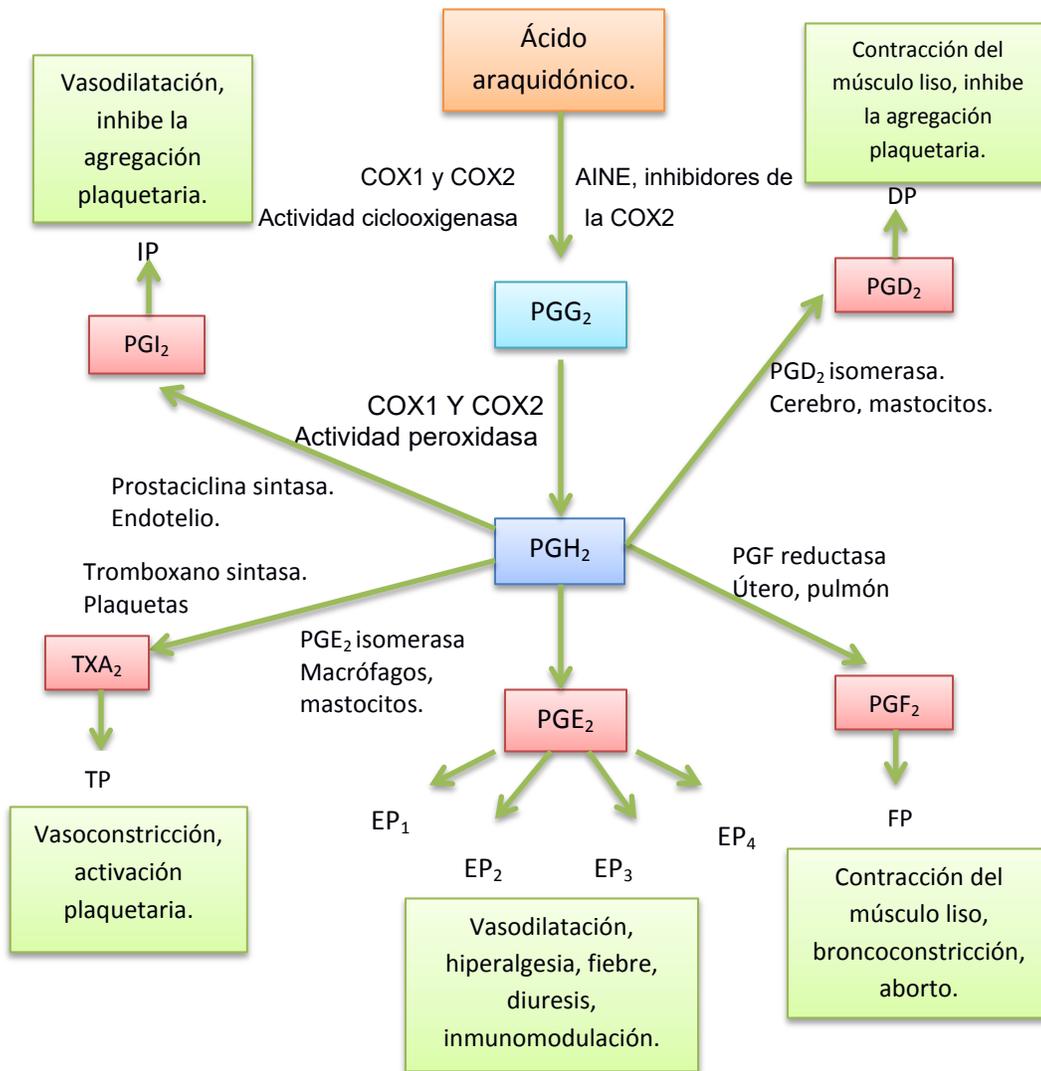


Figura 5. Función de las prostaglandinas.<sup>22</sup>

## **CAPÍTULO V. Propiedades farmacológicas de Eicosanoides**

### **Acciones farmacológicas**

Las prostaglandinas tienen efectos bien conocidos sobre el músculo liso y las plaquetas. Otros importantes sistemas donde actúan, incluyen el sistema nervioso central (SNC), las terminaciones nerviosas posganglionares autonómicas, las terminaciones nerviosas sensoriales, los órganos endocrinos y el tejido adiposo.<sup>3,6,23</sup>

Los eicosanoides son liberados en respuesta a múltiples estímulos invasores, y contribuyen a los síntomas de la inflamación en sus primeras dos fases: la vasodilatación aguda, unida a un incremento de la permeabilidad, y la subsiguiente infiltración de leucocitos y células fagocíticas. Los derivados de la vía de la ciclooxigenasa (fundamentalmente, las prostaglandinas del tipo E y la PGI<sub>2</sub>) favorecen la vasodilatación prolongada y aumentan el flujo sanguíneo en la microcirculación, al mismo tiempo que potencian la acción de otros mediadores, como la bradicinina y serotonina, capaces de incrementar la permeabilidad vascular y activar las terminaciones nerviosas.<sup>6,23</sup>

### **5.1.-Células sanguíneas**

De igual forma, los eicosanoides ejercen importantes acciones sobre las plaquetas. La PGI<sub>2</sub> inhibe la contracción provocada por la estimulación eléctrica. El endotelio vascular es uno de los inhibidores más potentes de la agregación plaquetaria, y además potencia la actividad de otros antiagregantes, como el óxido nítrico (NO); por el contrario, la activación de las plaquetas conlleva un importante aumento en la producción de proagregantes como la PGH<sub>2</sub> y, sobre todo, el TXA<sub>2</sub>. En cambio, las

prostaglandinas son capaces de inhibir la proliferación y la función de los linfocitos, moderando así la respuesta inflamatoria.<sup>6,23,24</sup>

## **5.2.-Sistema cardiovascular**

La pared vascular produce múltiples prostaglandinas, en especial la PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> y 6-ceto- PGE<sub>1</sub>. El carácter vasodilatador de estas sustancias (con algunas excepciones según el territorio) es importante para mantener la canalización de las arteriolas precapilares, los esfínteres y las vénulas poscapilares ante la acción de los distintos vasoconstrictores circulantes. La PGI<sub>2</sub> de la pared vascular, como sustancia vasodilatadora y antiagregante, sería el contrapeso de la PGH<sub>2</sub> y, sobre todo, del TXA<sub>2</sub> plaquetario, potente proagregante y constrictor vascular. La relación de estos dos derivados de la ciclooxigenasa es parte importante en el mantenimiento de la fisiología sanguínea, y la alteración del delicado equilibrio PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> determina el comienzo de la formación de trombos.<sup>6,23</sup>

## **5.3.-Pulmón**

En el pulmón se producen importantes procesos inflamatorios e inmunitarios, los cuales se manifiestan con frecuencia en forma de actividad constrictora de los grandes y pequeños bronquios, y de edema de la mucosa de las vías respiratorias. La PGF<sub>2</sub> es broncoconstrictora, aumenta la secreción bronquial y se forma sobre todo en el parénquima pulmonar. La PGE<sub>2</sub>, sintetizada en el árbol bronquial, posee un efecto broncodilatador y al parecer disminuye la secreción bronquial; sin embargo, al administrarla por aerosol causa broncoconstricción, mediada por la estimulación de las fibras nerviosas aferentes pulmonares de tipo C.<sup>6,23,24</sup>

## 5.4-Riñón

Por su parte, el riñón humano produce un número diverso de prostaglandinas, más en la médula que en la corteza renal, con acciones divergentes sobre el flujo sanguíneo y la producción de orina. La PGE<sub>2</sub>, la PGI<sub>2</sub> y la PGD<sub>2</sub> son vasodilatadoras, aumentan el flujo facilitando la diuresis y la eliminación de sodio (Na<sup>+</sup>) y potasio (K<sup>+</sup>), y generan la producción de renina mediante acción directa sobre las células yuxtaglomerulares. La síntesis intrarrenal de prostaglandinas y tromboxanos es estimulada por diversos factores, sobre todo algunos péptidos (angiotensina II, vasopresina). En general, la producción de PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> es aumentada por factores que reducen el flujo sanguíneo renal. La acción combinada de las diversas prostaglandinas se dirige a regular la resistencia vascular renal. Por esta razón, la inhibición farmacológica de la ciclooxigenasa resulta especialmente perjudicial en afectados cuya función renal esté alterada debido a un insuficiente volumen circulante o a niveles altos de angiotensina II.<sup>6,23,24</sup>

## 5.5.-Sistema nervioso

Las prostaglandinas al parecer desempeñan un importante papel en la génesis de la fiebre. De hecho, la hipertermia aparece en un número elevado de procesos patológicos, unido a la producción de pirógenos bacterianos o endógenos. La aparición de fiebre se debe a la activación coordinada de los mecanismos productores de calor y a la inhibición de los que tienden a disiparlo, sin que pueda afirmarse que las prostaglandinas intervengan en el control fisiológico de la termorregulación. En el SNC humano se sintetizan la PGE<sub>2</sub> y la PGF<sub>2</sub>, pero no hay PGD<sub>2</sub>. La PGI<sub>2</sub> es sintetizada en pequeña cantidad, pero su origen es preferentemente vascular. En el sistema nervioso periférico, la PGE<sub>2</sub>, la PGE<sub>1</sub> y la PGI<sub>2</sub>, ya sean liberadas por estímulos variados de naturaleza lesiva, o administradas de forma parenteral en dosis

muy pequeñas, sensibilizan las terminaciones nociceptivas sin producir dolor de forma directa. Esta actuación, evidente sobre todo en los receptores de las fibras sensoriales aferentes de tipo C, se caracteriza por incrementos en la intensidad y duración de la sensación de dolor (hiperalgesia), provocada por estímulos como el calor, la presión o distensión, o por potenciación en la acción de otros mediadores, como la histamina, por citar algunos. La  $PGI_2$  produce dolor de manera inmediata, pero de duración corta, mientras que la  $PGE_2$  induce dolor e hiperalgesia de larga duración (Figura 6).<sup>6,23,24</sup>

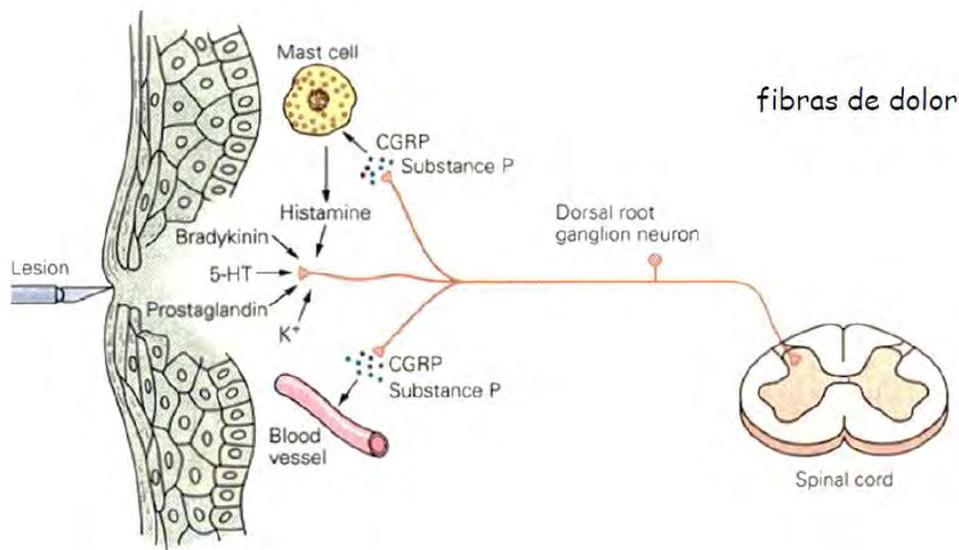


Figura 6. Función de las prostaglandinas en el sistema nervioso.<sup>25</sup>

## 5.6.-Sistemas reproductor y endocrino

El hecho de que la primera descripción sobre las prostaglandinas fuera en el semen, es reflejo de la alta concentración y variedad de estos productos, la mayor de todo el organismo en este fluido orgánico (unos 300  $\mu\text{g/ml}$ ). También se han aislado en el aparato reproductor femenino, como en el endometrio, del que son liberados al líquido menstrual, y en el líquido amniótico. La capacidad inmunosupresora de las prostaglandinas de tipo E

presentes en el semen, ha sido evaluada recientemente, pues se considera de gran importancia para la funcionalidad del cigoto en los primeros momentos de la concepción. El efecto de las prostaglandinas sobre el útero varía según el estado hormonal. Los inhibidores de la ciclooxigenasa prolongan el tiempo de gestación, detienen el parto prematuro y aumentan la duración del parto a término; esto ha permitido sugerir un posible papel de las prostaglandinas como inductor fisiológico del parto o, al menos, como factor de ayuda en las contracciones provocadas por la oxitocina. Un aspecto descrito recientemente es la capacidad de la PGE<sub>1</sub>, inyectada en los cuerpos cavernosos del pene, de generar una prolongada erección en individuos con impotencia no causada por trastornos vasculares o alteraciones de la estructura anatómica del cuerpo cavernoso. En los órganos endocrinos, las prostaglandinas aparecen como mediadores importantes entre los estímulos de tipo nervioso o humoral y la capacidad secretora de las células.<sup>6,23</sup>

### **5.7.-Tracto gastrointestinal**

La administración de dosis altas de prostaglandinas de tipo E y PGI<sub>2</sub> inhibe la producción de ácido clorhídrico y pepsina por el estómago. A dosis más fisiológicas, estas prostaglandinas actúan como vasodilatadores en la mucosa, incrementan la producción de moco y bicarbonato, y ejercen efectos protectores ante las acciones lesivas de un elevado número de agentes ulcerativos. Las prostaglandinas de tipos E y F, y algunos derivados de la 5-lipoxigenasa, reducen el tiempo de tránsito gastrointestinal, con el aumento de las secreciones de agua y electrolitos. La activación de su síntesis se ha propuesto como causa de diarreas y trastornos motores durante episodios inflamatorios e infecciosos gastrointestinales.<sup>2, 23,24</sup>

## CAPÍTULO V. CLASIFICACIÓN DE LOS AINE

Los AINE no selectivos son los más antiguos, designados tradicionales o convencionales (Tabla 2). Los AINE selectivos para la COX2 se han sintetizado en años más recientes (Tabla 3).<sup>19</sup>

### 6.1.-Inhibidores no selectivos

<b>Derivados del ácido acetilsalicílico</b>		<u>Ácido acetilsalicílico</u> , acetilsilato de lisina, olsalazina.
<b>Derivados de para-aminofenol</b>		<u>Paracetamol</u> , fenazopirina.
<b>Derivados de pirazolonas</b>		<u>Metamizol</u> , fenilbutazona, oxifenbutazona.
<b>Derivados del ácido propiónico</b>		<u>Ibuprofeno</u> , <u>naproxeno</u> , fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno.
<b>Derivados del ácido acético</b>	indolacéticos	Indometacina, oximetacina
	pirrolacético	Tolmentina, sulindaco, <u>ketorolaco</u> .
	fenilacéticos	<u>Diclofenaco</u> .

Tabla 2. Inhibidores no selectivos.<sup>2</sup>

## 6.2.-Inhibidores selectivos de la COX2

<b>Oxicams</b>	<u>Meloxicam.</u>
<b>Sulfoanilida</b>	Nimesulida.
<b>Indolacéticos</b>	Etodolaco.
<b>Coxibs</b>	<u>Celecoxib</u> , rifecoxib, valdecoxib.

Tabla 3. Inhibidores selectivos de la COX2.<sup>2</sup>

El sitio activo como la entrada en el canal de la COX1 es más pequeño que los de la COX2, de forma que acepta un número menor de estructuras como sustratos.<sup>3</sup>

Esto significa que casi todos los AINE inhibidores de la COX1 también inhiben COX2, pero que muchos inhibidores de COX2 poseen escaso poder bloqueante de la COX1.<sup>3,17</sup>

Bloquean el sitio de unión del ácido araquidónico en la enzima, lo que evita su conversión en prostaglandinas (Figura 7). El cuello entre la Arg120 y Tir385 es el sitio de unión de los AINE, bloqueando el acceso del sustrato natural, el ácido araquidónico.<sup>3,6</sup>

En la COX2, tanto la apertura como la zona de unión de los AINE son un 20% mayor, debido a la existencia de un bolsillo lateral hidrófilo y a ciertas variaciones en los aminoácidos (Val523).

Los AINE selectivos de COX2 poseen un lateral hidrófilo que encaja en el bolsillo.<sup>3,6</sup>

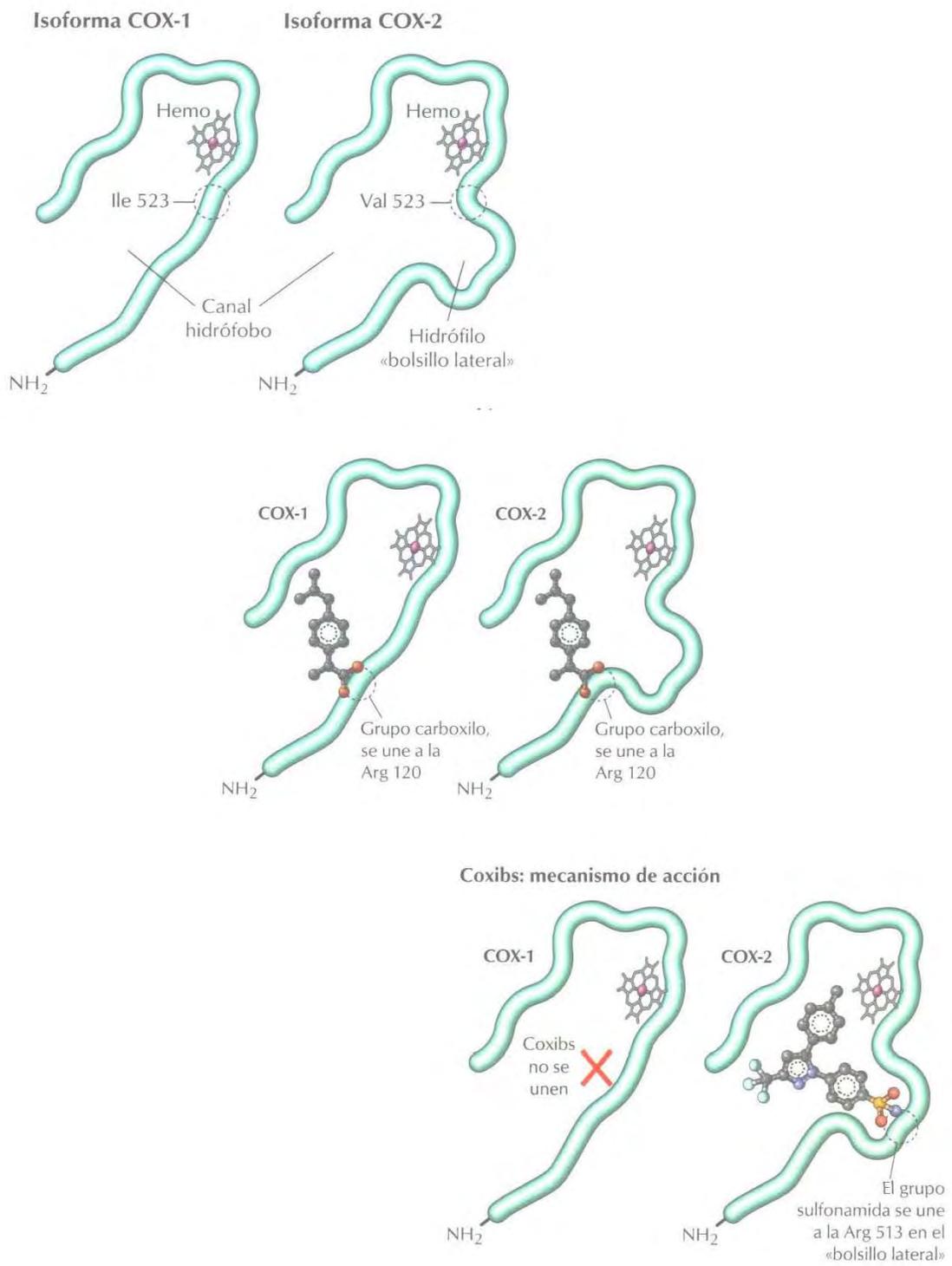


Figura 7. Mecanismo de acción de COX1 Y COX2.<sup>18</sup>

Los efectos antiinflamatorios de los AINE no selectivos parecen estar mediados a través de la inhibición de COX2, en tanto que sus efectos nocivos en el tracto gastrointestinal así como sus efectos antiplaquetarios ocurren primariamente a través de la inhibición de COX1. Los agentes que inhiben selectivamente a COX2 tienen efectos antiinflamatorios y analgésicos similares a los de los AINE no selectivos, pero inducen significativamente menos trastornos clínicos gastrointestinales.<sup>6,17,19</sup>

Las enzimas COX desempeñan un importante rol en la homeostasia cardiovascular. Las plaquetas contienen solamente la COX1. El tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), sintetizado primariamente en las plaquetas por la actividad de la COX1, ocasiona agregación plaquetaria, vasoconstricción y proliferación de células musculares lisas. Por otra parte, la síntesis de prostaciclina, ampliamente mediada por la actividad de la COX2 en las células endoteliales macrovasculares, se contrapone a estos efectos.<sup>3,19</sup>

La prostaciclina es el principal prostanoides secretado por las células endoteliales. Provoca relajación de las células musculares lisas vasculares y es un potente vasodilatador. Además de esto, por actuar en los receptores IP de las plaquetas, ejerce importante actividad antiplaquetaria.<sup>15,17,26</sup>

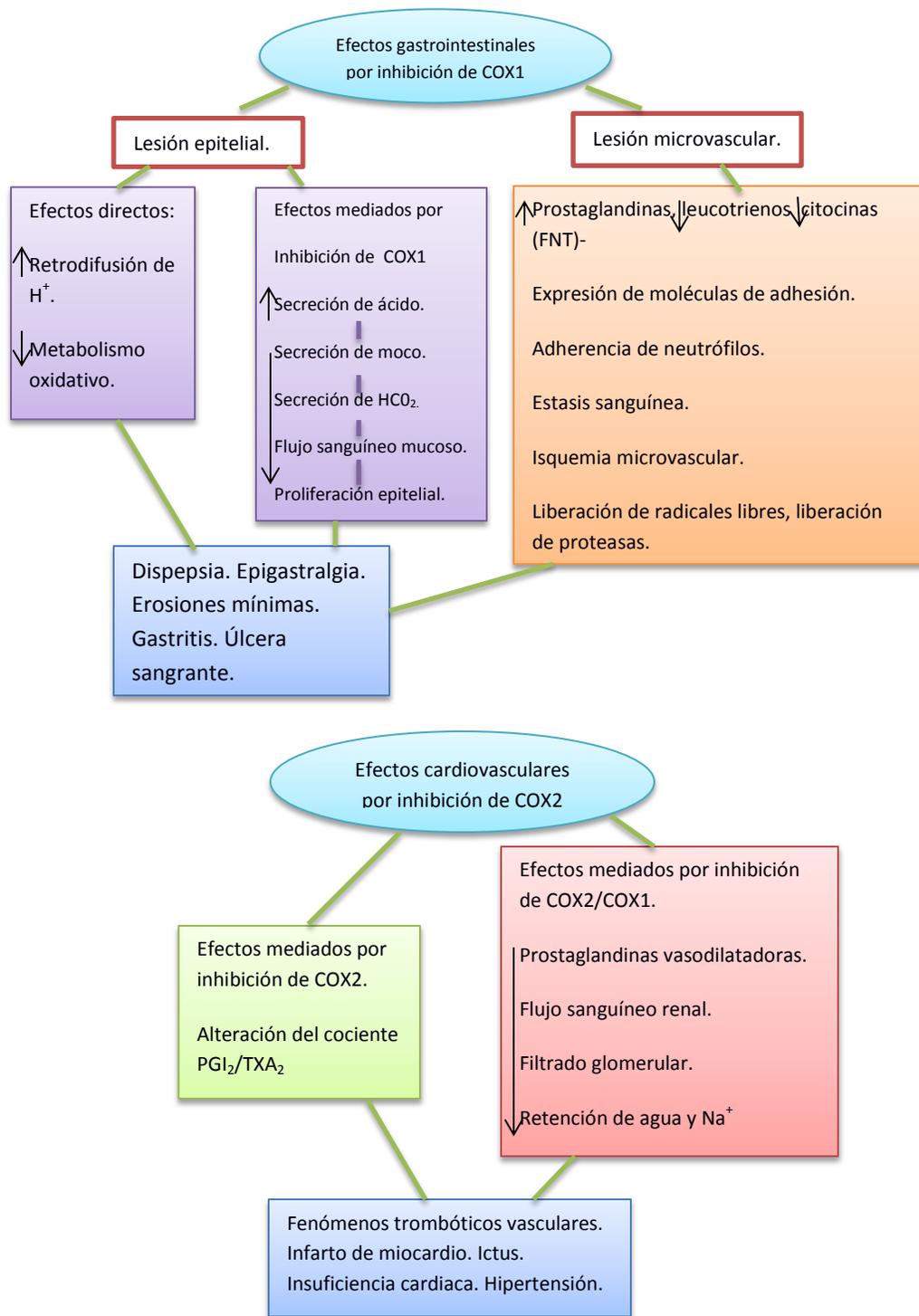


Figura 8. Efectos gastrointestinales y cardiovasculares por inhibición de las COX. <sup>3</sup>

Diversos prostanoides, especialmente la prostaciclina y la PGE<sub>2</sub>, son fundamentales para proteger la mucosa gástrica de los efectos corrosivos del ácido estomacal, así como para mantener la condición naturalmente sana de la mucosa gástrica. Estas prostaglandinas son producidas por acción de la COX1. Las consecuencias del bloqueo de la COX1 en el tracto gastrointestinal son la inhibición de la protección de su mucosa y el aumento de la secreción ácida, pudiendo llevar a la erosión, ulceración, perforación y hemorragia. La probabilidad de ocurrencia de úlcera o sangrado aumenta con el uso en dosis altas o prolongada del AINE, administración concomitante de corticoesteroides y/o anticoagulantes, tabaquismo, bebidas alcohólicas y edad avanzada.<sup>21,26</sup>

Por otra parte, la inhibición selectiva de la COX2 puede inducir a la reducción relativa de la producción endotelial de prostaciclina PGI<sub>2</sub>, mientras que la producción plaquetaria de TXA<sub>2</sub> no es alterada. Este desequilibrio de los prostanoides hemostáticos puede aumentar el riesgo de trombosis y de eventos vasculares (Figura 8).<sup>19,26</sup>

### **Farmacocinética**

La absorción de los AINE en general es rápida. Del 90% al 100% se absorbe por vía oral variando de acuerdo al pH. La distribución es sistémica a todos los tejidos y líquidos corporales. La mayoría de los analgésicos se metabolizan en el hígado por procesos de oxidación, carboxilación, hidroxilación y unión a glucurónidos. Su eliminación es preferentemente renal, con vida media variable.<sup>2,6</sup>

## **CAPÍTULO VI. USO TERAPÉUTICO EN ODONTOLOGÍA**

### **7.1.-Antiinflamatorio**

La inhibición de prostaglandinas y tromboxanos evita cierto grado de vasodilatación y quimiotaxis.

Es importante el papel de las células que migran hacia el foco inflamatorio, como leucocitos, células endoteliales, plaquetas, moléculas de adhesión (ICAM-1 intercelular, VCAM-1 vascular) e integrinas de adherencia leucocitaria. Todas estas células y el endotelio se activan y se adhieren al reconocer glucoproteínas e hidratos de carbono de la superficie celular. Algunos AINE inhiben la expresión o la actividad de algunas de estas moléculas.<sup>3,7,15</sup>

En odontología es importante este aspecto ya que diariamente nos enfrentamos con procesos inflamatorios como la enfermedad periodontal en sus diferentes fases, abscesos alveolares e incluso después de realizar una extracción o cirugía de terceros molares.

Si bien la inflamación es el principio del proceso de reparación y es necesaria para que ésta se lleve a cabo, en algunas ocasiones se obtiene una respuesta exagerada que con la ayuda de un antiinflamatorio se puede moderar.

### **7.2.-Analgésico**

Las prostaglandinas inducen hiperalgesia porque afectan las propiedades de transducción de las terminaciones nerviosas libres, los estímulos que normalmente no provocan dolor son capaces de hacerlo. Los AINE no modifican el dolor inducido por la liberación directa de prostaglandinas sino que bloquean el mecanismo de sensibilización al dolor inducido.<sup>15</sup> Las

prostaglandinas sensibilizan los nervios aferentes y potencian la acción de la bradicinina en la inducción de dolor. Dado que las prostaglandinas son mediadores del dolor y la inflamación.<sup>7</sup>

En este ámbito todos los procesos inflamatorios van acompañados de dolor, que si bien nos valemos de métodos manuales odontológicos, por ejemplo: en la enfermedad periodontal se pueden realizar raspados y alisados radiculares al igual que en un tratamiento endodóncico, instrumentando el conducto radicular podremos disminuir el dolor, pero en muchas ocasiones es necesario ayudarnos de analgésicos ya que por la acción que es realizada en el lugar trabajado queda sensibilizado y principalmente utilizamos los AINE por sus propiedades analgésicas.

### **7.3.-Antipirético**

Los AINE reducen la temperatura corporal cuando hay fiebre. La fiebre que aparece durante una infección está provocada por la liberación de pirógenos, IL, TNF $\alpha$  e interferones que inducen la liberación de prostaglandinas en el hipotálamo, en especial PGE<sub>2</sub> que a su vez aumenta el AMPc, estimulando al hipotálamo para elevar la temperatura corporal.

Los AINES suprimen la elevación de prostaglandinas, especialmente la activada por IL-1.<sup>3,6,15</sup>

Este uso principalmente lo observamos cuando el paciente llega con alguna infección y remite que ha presentado fiebre anteriormente, incluso la presenta en el momento, un claro ejemplo es la presencia de algún absceso alveolar, la fiebre se presenta principalmente en niños, por lo cual podremos utilizarlo como antipirético en estos casos.

#### **7.4.-Antiagregante plaquetario**

Los AINE inhiben síntesis de prostanoïdes proagregantes (TXA<sub>2</sub>) y antiagregantes (PGI<sub>2</sub>). Pero predominan sus efectos sobre TXA<sub>2</sub> plaquetario, las dosis terapéuticas de la mayoría de los AINES inhiben la agregación plaquetaria.<sup>2,3,15</sup>

Se debe tener especial cuidado al tratar a pacientes medicados principalmente con ácido acetilsalicílico, ya que como se sabe, es un antiagregante plaquetario y hay que estar conscientes que incluso se tiene que realizar interconsulta con el médico del paciente por si tenemos que realizar alguna intervención quirúrgica que lo comprometa y saber que de no hacerlo se pueden presentar complicaciones, principalmente la falta de hemostasia. Que en un momento dado puede ser perjudicial para ambos.

## **CAPÍTULO VII. AINE MÁS UTILIZADOS EN ODONTOLOGÍA Y SU IMPLICACIÓN CLÍNICA**

En este capítulo se describirán los AINE más comunes de uso odontológico, para entender cómo es que funciona cada uno conociendo su farmacocinética y farmacodinamia, así como sus indicaciones terapéuticas sus ventajas y desventajas, las posibles interacciones que éstos pueden causar si se administran de manera concomitante con otro medicamento y saber cómo proceder si se llegaran a presentar dichas interacciones o efectos adversos.

Entre los principales tenemos:

- Inhibidores no selectivos.

Ácido acetilsalicílico

Paracetamol

Metamizol

Ibuprofeno

Naproxeno

Ketorolaco

Diclofenaco

- Inhibidores selectivos de COX2.

Meloxicam

Celecoxib

## 8.1.-Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico AAS ( $C_9H_8O_4$ ), también conocido con el nombre de aspirina, es un fármaco de la familia de los salicilatos, de uso frecuente como antiinflamatorio, y analgésico, para el alivio del dolor leve y moderado, como antipirético para reducir la fiebre, para síndromes articulares y también como antiagregante plaquetario (Figura 9).<sup>3,15,22</sup>

Se separó la salicina en azúcar y un componente aromático llamado salicilaldehído. Este último compuesto se convirtió, por hidrólisis y oxidación, en cristales incoloros a los que se puso por nombre ácido salicílico.

La aspirina se puede preparar a través de la esterificación del grupo hidroxil-fenólico del ácido salicílico. Se denomina esterificación al proceso por el cual se sintetiza un éster.

Los tres derivados anteriores provienen del metabolismo de la enzima ciclooxigenasa, a la cual la aspirina acetila e inactiva irreversiblemente, es decir, añade un grupo acetilo en un residuo de serina del sitio activo de la COX.<sup>3, 6,21</sup>

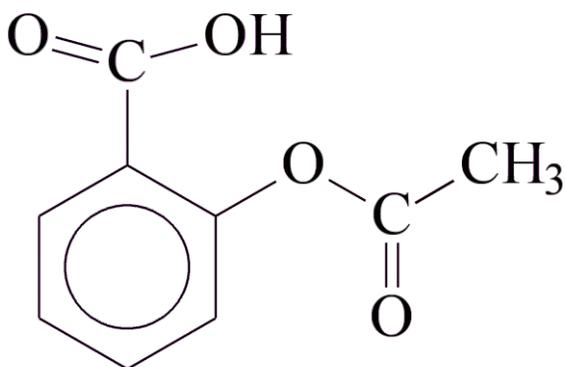


Figura 9. Estructura química del ácido acetilsalicílico.<sup>3</sup>

## Farmacocinética

Absorción: se absorben con rapidez principalmente por difusión pasiva en su mayor parte en la zona alta del intestino delgado, y en menor proporción en el estómago.<sup>22,27</sup>

La presencia de alimentos retrasa la absorción, la cual por vía rectal es más lenta e incompleta.

Distribución: los salicilatos se distribuyen por difusión pasiva dependiente del pH. Cruzan bien la barrera placentaria.<sup>22</sup>

La aspirina se absorbe como tal, pero se hidroliza en plasma, hígado, mucosa gastrointestinal y hematíes, y a los 30 minutos de la ingestión, se detecta en forma acetilada un 27% y el resto en forma de salicilato.

Metabolismo y excreción: el retículo endoplásmico y las mitocondrias hepáticas son los lugares más importantes.

Se excretan por orina en un 10% en forma de ácido salicílico libre, en un 75% como ácido salicilúrico, en un 15% como glucurónidos fenólicos y en menos de 1% como ácido gentsílico (Tabla 4).<sup>3,6,22</sup>

La semivida plasmática de la aspirina es de 15 minutos y la del salicilato de 2-3 horas en dosis bajas y de 15-30 horas en dosis antiinflamatorias.<sup>15</sup>

<b>Biodisponibilidad (%)</b>	<b>Unión a proteínas plasmáticas (%)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (horas)</b>	<b>Vd (l/kg)</b>	<b>Metabolismo presistémico</b>	<b>Aclaramiento (ml/kg/min)</b>
>80	80-90	0,2-0,3	0,15	Aumenta	9

Tabla 4. Farmacocinética del ácido acetilsalicílico.<sup>3</sup>

## Propiedades farmacológicas

Antipirético: los salicilatos disminuyen de manera rápida y eficaz la fiebre, pero pueden incrementar el consumo de oxígeno, y el metabolismo.<sup>3,6</sup>

Analgésico: alivian dolores moderados como cefalalgias, odontalgias, artralgias y dismenorreas.<sup>3,6</sup>

Antiinflamatorio: no solo inhiben la síntesis de prostaglandinas, también inhiben otros procesos celulares e inmunitarios, como la producción de anticuerpos, el acoplamiento antígeno-anticuerpo y la liberación de histamina, e inhiben la permeabilidad capilar.<sup>3,6</sup>

Acción metabólica: en dosis ligeramente superiores a las utilizadas en artritis reumatoide afectan intensamente el metabolismo.

En dosis tóxicas los salicilatos pueden afectar las siguientes vías metabólicas:

- Fosforilación oxidativa. disminuyen la producción de ATP e incrementan el consumo de oxígeno.<sup>3,6</sup>
- Hidratos de carbono. Intervienen en el metabolismo aerobio de la glucosa, inhiben las deshidrogenasas, disminuyen el glucógeno hepático y producen hiperglucemia y glucosuria, estimulan la secreción de glucocorticoides.<sup>3,6</sup>
- Grasa. Los salicilatos facilitan la penetración y oxidación de ácidos grasos en el músculo, el hígado y otros tejidos, disminuyen las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, fosfolípidos y colesterol.<sup>3,6</sup>

Acción respiratoria y sobre el equilibrio ácido-base. En concentraciones elevadas los salicilatos estimulan directamente el centro respiratorio, por lo

que aumentan la ventilación y disminuyen la PCO<sub>2</sub> y, por lo tanto, producen alcalosis respiratoria, frecuente en adultos pero no en niños.

Acción urinaria. Los salicilatos causan retención de sodio y agua, también disminución aguda de la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad renal o hipovolemia. El consumo crónico de salicilatos junto a cafeína produce nefrotoxicidad en forma de necrosis papilar y nefritis intersticial (Tabla 5).<sup>3</sup>

Acción sanguínea. La aspirina ejerce una acción antiagregante plaquetaria en dosis inferiores a las analgésicas mediante acetilación irreversible de la COX plaquetaria, y como consecuencia, la menor formación de TXA<sub>2</sub>, hasta que se produzcan nuevas plaquetas.<sup>3,15,28</sup>

Concentración de salicilato (mg/ml)	Dosis.	Acción.
-50	-40mg	Antiagregante Hiperuricémica.
Hasta 120	300-1000mg	Antitérmica. Analgésica.
150-300	4-6g	Antiinflamatoria. Uricosúrica.
200		Acúfenos.
250		Alteraciones hepáticas. Náuseas y vómitos.
300	Intervalo tóxico	Sordera.
>350		Hiperventilación.
>400		Acidosis metabólica.

Tabla 5. Acciones de los salicilatos en función de sus concentraciones plasmáticas aproximadas.<sup>3</sup>

## **Indicaciones terapéuticas**

Fiebre: las dosis antipiréticas, por vía oral son de 325- 650 mg cada 6 horas en adultos y de 50- 75 mg/Kg/día en 4-6 tomas.<sup>22,28,29</sup>

Dolor: útiles en el tratamiento de dolores como neuralgias, cefaleas, dolores radiculares, odontalgias, mialgias, dismenorrea. Las dosis que se usan como analgésicas son las mismas utilizadas para alcanzar el efecto antipirético.<sup>30</sup>

Síndromes articulares: en la artritis reumatoide la aspirina se considera el AINE de referencia. Se usan dosis elevadas de salicilatos (4-6g/día) durante largo tiempo para controlar los síntomas de la enfermedad.<sup>22,29</sup>

Antiagregante plaquetario: útil en la profilaxis de los cuadros que se acompañan de hiperagregabilidad plaquetaria, como arteriopatías coronarias y cerebrales. Dosis de 40-80 mg/día son suficientes para inhibir la formación de TXA<sub>2</sub>, mientras que dosis superiores pueden inhibir la formación de PGI<sub>2</sub> endotelial.<sup>3,27,30</sup>

## **Reacciones adversas**

Náuseas, vómitos, diarrea, epigastralgia, gastritis, exacerbación de úlcera péptica, hemorragia gástrica, rash, urticaria, petequias, mareos, acúfenos. El uso prolongado y en dosis excesivas puede predisponer a la nefrotoxicidad. Puede inducir broncoespasmo en pacientes con asma, alergias y pólipos nasales.<sup>27,29,31</sup>

## **Precauciones y advertencias**

Pacientes con antecedentes de úlcera péptica, gastritis o anormalidades de la coagulación. En niños y adolescentes con enfermedad febril viral

(específicamente varicela) está contraindicado, debido al riesgo de aparición de síndrome de Reye, que es una encefalopatía aguda con degeneración grasa del hígado y alteraciones mitocondriales.<sup>3</sup> Pacientes embarazadas; en el último trimestre puede prolongar el trabajo de parto y contribuir al sangrado materno y fetal.<sup>15</sup> Pacientes asmáticos, ya que puede precipitar una crisis.<sup>31</sup> Los pacientes geriátricos suelen ser más sensibles a los efectos tóxicos, posiblemente debido a una menor función renal, por lo que pueden requerirse dosis menores, sobre todo en el uso a largo plazo.<sup>30</sup>

## **Interacciones**

Los salicilatos desplazan de su ligadura proteica a sulfonilureas<sup>32</sup>, penicilina, tiroxina, triyodotironina, fenitoína y naproxeno potenciando sus efectos.<sup>3</sup> Los salicilatos potencian el efecto de los anticoagulantes orales y del probenecid.<sup>6</sup> No se recomienda el uso prolongado y simultáneo de paracetamol, pues aumenta el riesgo de nefropatía. Los acidificantes urinarios (ácido ascórbico, fosfato sódico o potásico, cloruro de amonio) dan lugar a mayores concentraciones plasmáticas de salicilato por disminuir su excreción.<sup>32</sup> Los glucocorticoides aumentan la excreción de salicilato por lo que se deberá adecuar la dosificación. El uso simultáneo con otros analgésicos antiinflamatorios no esteroides puede aumentar el riesgo de hemorragias debido a la inhibición aditiva de la agregación plaquetaria.

3,6,29,30

## 8.2.-Paracetamol

El paracetamol es el metabolito desacetilado de la fenacetina. Fue introducido en el siglo XIX, pero se empezó a utilizar a partir de 1950 (Figura 10).<sup>3,15</sup>

Es un fármaco muy eficaz como analgésico y antipirético que no posee acción antiinflamatoria y que en general es bien tolerado y seguro en dosis terapéuticas.<sup>3,15,33,34</sup>

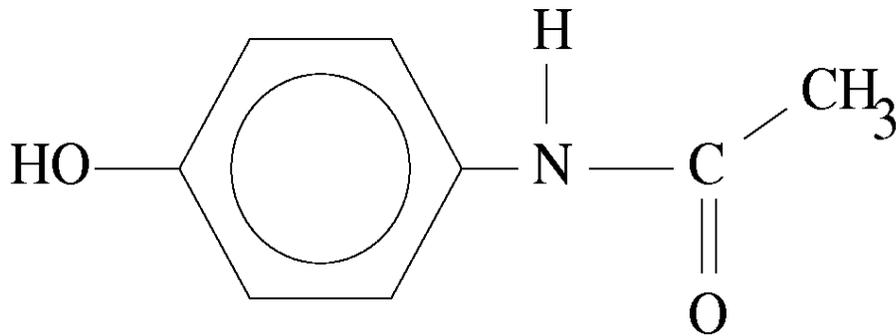


Figura 10. Estructura química del paracetamol.<sup>3</sup>

## Farmacocinética

Después de la administración oral el paracetamol se absorbe rápida y completamente por el tracto digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30-60 minutos, aunque no están del todo relacionadas con los máximos efectos analgésicos. El paracetamol se une a las proteínas del plasma en un 20 a 50%. Aproximadamente una cuarta parte de la dosis experimenta en el hígado un metabolismo de primer paso. También es metabolizada en el hígado la mayor parte de la dosis terapéutica, produciéndose conjugados glucurónicos y sulfatos, que son posteriormente eliminados en la orina (Tabla 6).<sup>3,6,15</sup>

Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	t <sub>1/2</sub> (horas)	Vd (l/kg)	Metabolismo presistémico	Aclaramiento (ml/kg/min)
>70-90	20-50	1,5-3	0,95	20%	5

Tabla 6. Farmacocinética del paracetamol.<sup>3</sup>

## Propiedades farmacológicas

Es un débil inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en los tejidos periféricos, pero es más activo sobre COX cerebral ya que actúa mejor en los sitios donde no hay presencia de peróxidos, los cuales se generan en lugares donde hay inflamación, pero no están presentes en el cerebro.<sup>5,12</sup>

- No tiene efectos sobre el sistema nervioso central.
- La irritación gástrica es mínima.
- No afecta la función plaquetaria ni factores de la coagulación.
- No tiene efecto uricosúrico.

Se ha identificado que el riesgo de sangrado gastrointestinal en la población quirúrgica tras la utilización de AINE es del 3.8% y con paracetamol es del 0.3%. Esto sugiere que el riesgo de sangrado gastrointestinal es menor en el grupo de paracetamol.<sup>33,34,35</sup>

## Indicaciones terapéuticas

Es uno de los mejores agentes antipiréticos.<sup>3,15,35</sup> Sustitutivo útil de la aspirina, como analgésico o antipirético, es útil en aquellas personas en quienes la aspirina está contraindicada, o cuando sería una desventaja la prolongación del tiempo de sangrado.<sup>6,33,36</sup>

Tratamiento del dolor ligero/moderado o fiebre (cefaleas, mialgias, dolor de espalda, dolor dental, dismenorrea, molestias asociadas a los resfriados o gripe):

Estudios clínicos demostraron que el paracetamol y el AAS son igual de efectivos para aliviar el dolor después de la extracción del tercer molar.<sup>12,38</sup>

Puede usarse en todos los grupos etarios (desde lactantes hasta ancianos).

Administración oral o rectal:

Adultos y niños > 12 años: 325-650 mg por vía oral o rectal cada 4-6 horas. Alternativamente, 1.000 mg, 2-4 veces al día. No deben sobrepasarse dosis de más de 1 g en una sola dosis o más de 4 g al día.

Niños de < 12 años: 10-15 mg/kg por vía oral o rectal cada 4-6 horas. No administrar más de cinco dosis en 24 horas.

Neonatos: 10-15 mg/kg por kilo por vía oral cada 6-8 horas.<sup>3,6,15,33</sup>

### **Contraindicaciones y precauciones**

Los pacientes alcohólicos, con hepatitis vírica u otras hepatopatías tienen un riesgo mayor de una hepatotoxicidad por el paracetamol debido a que la conjugación del fármaco puede ser reducida. Por lo tanto, en los pacientes con enfermedad hepática estable, se recomienda la administración de las dosis mínimas durante un máximo de 5 días.<sup>34</sup>

Los pacientes no deben auto medicarse con paracetamol si consumen más de tres bebidas alcohólicas al día. Se debe sospechar una toxicidad por paracetamol en pacientes alcohólicos con niveles de aminotransferasa superiores a 1000 U/L, debiéndose entonces monitorizar los niveles del fármaco en sangre.<sup>34</sup>

La administración crónica de paracetamol debe ser evitada en pacientes con enfermedad renal crónica. Varios estudios han puesto de manifiesto que existe el riesgo de un desarrollo de necrosis papilar, fallo renal, o enfermedad renal terminal.<sup>34</sup>

## **Reacciones adversas**

La hepatotoxicidad inducida por el paracetamol se manifiesta como necrosis hepática, ictericia, hemorragias, y encefalopatía. Después de una sobredosis, las lesiones hepáticas se manifiestan a los 2 o 3 días.<sup>37</sup> De 2 a 3 horas después de la sobredosis se observan náuseas/vómitos, anorexia, y dolor abdominal con elevación de las enzimas hepáticas e hipoprotrombinemia. Pueden producirse hemorragias gastrointestinales secundarias a los bajos niveles de protrombina.<sup>33</sup>

Los fármacos y agentes que afectan a la función del citocromo P 450 y el alcohol pueden agravar la intoxicación por paracetamol. También se ha sugerido que la administración de dosis elevadas en ayunas puede ser potencialmente hepatotóxica. En caso de sobredosis, el tratamiento de elección es la N-acetilcisteína, que actúa como donador de -SH en sustitución del glutatión.<sup>37</sup>

El paracetamol puede producir necrosis tubular renal y nefropatía analgésica crónica, caracterizada por nefritis intersticial y necrosis papilar, sobre todo en pacientes tratados con dosis elevadas (> 4 g/día) de forma crónica, o después de una sobredosis. Es muy infrecuente que el fallo renal tenga lugar sin una hepatotoxicidad. El riesgo de complicaciones renales es mayor en pacientes alcohólicos, y en pacientes con enfermedad renal subyacente incluyendo nefropatía diabética. Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse por urticaria, eritema, rash, y fiebre.<sup>33,37</sup>

## Interacciones

Los antiácidos y la comida retrasan y disminuyen la absorción oral de paracetamol. Las fenotiazinas interfieren con el centro termorregulador, con lo que su uso concomitante con el paracetamol puede ocasionar hipotermia.<sup>35</sup>

Los fármacos que inducen las isoenzimas hepáticas puede incrementar el riesgo de una hepatotoxicidad por los metabolitos del paracetamol. Algunos agentes inductores hepáticos son los barbitúricos, la isoniacida, la carbamazepina, la fenitoína, la rifampicina, y el ritonavir. La combinación de isoniacida y paracetamol ha ocasionado graves efectos hepatotóxicos en pacientes y estudios en ratas han demostrado que la administración previa de isoniacida agrava la hepatotoxicidad del paracetamol.

No se recomienda el uso concomitante de paracetamol y salicilatos, por estar aumentado el riesgo de una nefropatía analgésica, incluyendo necrosis papilar y enfermedad renal terminal.

El paracetamol también aumenta la respuesta hipoprotrombinémica de la warfarina, el tiempo de sangrado (INR) por sus siglas en inglés International Normalized Ratio, y el riesgo de hemorragias.<sup>38</sup>

Las concentraciones plasmáticas de paracetamol aumentan un 50% después de administración de diflunisal, mientras que las concentraciones de éste último no son afectadas.<sup>33,34</sup>

### 8.3.-Metamizol (Dipirona)

Pertenece a la familia de las pirazolonas, su estructura química deriva del pirazol, un heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en posiciones contiguas (Figura 11).<sup>3,6,15,39</sup>

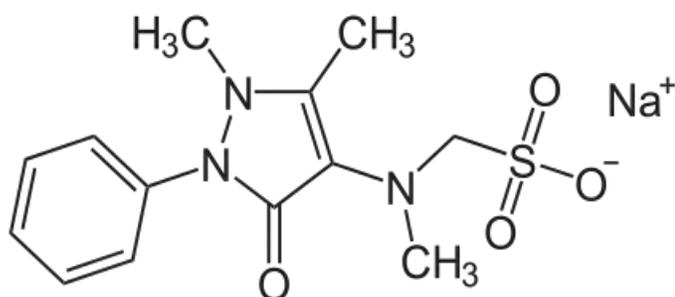


Figura 11. Estructura química del metamizol.<sup>3</sup>

#### Farmacocinética

Se absorbe bien por vía oral. Se metaboliza en el intestino a 4-N-metilaminoantipirina (MAA), su principal metabolito activo, que es detectable en sangre. La biodisponibilidad absoluta de la MAA es aproximadamente de 90%. Su concentración máxima se alcanza entre 30 y 120 minutos después de una dosis oral. La vida media de eliminación es de 7 a 9 horas. La MAA se metaboliza en el hígado a 4-aminoantipirina (AA) y se elimina por vía renal en un 90% (Tabla 7).<sup>3,29,39</sup>

Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	t <sub>1/2</sub> (horas)	Vd (l/kg)	Metabolismo presistémico	Aclaramiento (ml/kg/min)
>90	<46-60	6-9	0,2	-	-

Tabla 7. Farmacocinética del metamizol.<sup>3</sup>

## **Propiedades farmacológicas**

Actúa sobre el dolor y la fiebre, reduciendo la síntesis de prostaglandinas. A diferencia de otros analgésicos no opiáceos que actúan sobre la síntesis de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), el metamizol no produce efectos gastrolesivos significativos.<sup>29,40</sup>

La analgesia que produce el metamizol es similar a las del ácido acetilsalicílico, en dosis elevadas su eficacia podría semejarse a la de dosis bajas de opiáceos. Posee un efecto relajante de la fibra muscular lisa que es útil en dolor de tipo cólico.<sup>3,15,40</sup>

No produce hemorragias ya que, aunque inhibe COX, como otros AINE, el tipo de inhibición es competitiva, no irreversible como lo es el ácido acetilsalicílico.<sup>3,15</sup>

## **Indicaciones terapéuticas**

Algias por afecciones reumáticas, cefaleas u odontalgias. Dolores posteriores a intervenciones quirúrgicas, espasmos del aparato gastrointestinal, conductos biliares, riñones y vías urinarias. Estados febriles.

Vía oral: cápsulas de 574 mg. y 1150 mg. cada 6-8 horas.

Vía intramuscular o intravenosa: 2 gr. Cada 8-12 horas.<sup>3</sup>

## **Reacciones adversas**

Al ser un derivado pirazolónico, las reacciones más comunes son las de hipersensibilidad, que pueden llegar a producir trastornos hemáticos por mecanismos inmunes, tales como la agranulocitosis en 5-8 casos/millón de habitantes al año y anemia aplásica en 2-3 casos/millón de habitantes por año.<sup>41</sup> Ambas reacciones pueden aparecer en cualquier momento después

de iniciado el tratamiento y no muestran relación con la dosis diaria administrada. El riesgo de aparición de un shock anafiláctico parece ser mayor con las formas parenterales. En raras ocasiones se ha observado disminución del número de plaquetas en sangre.<sup>3,40,41</sup>

### **Precauciones y advertencias**

Con la administración de esta droga los pacientes que padecen asma bronquial o infecciones crónicas de las vías respiratorias y los afectados por reacciones de hipersensibilidad, están expuestos a posibles reacciones anafilactoideas a metamizol. Durante el primer trimestre del embarazo y en sus últimas semanas, así como en lactantes, niños pequeños y en pacientes con trastornos hematopoyéticos sólo se deberá administrar con la prescripción del médico.<sup>29,41</sup>

### **Interacciones**

Si se administra de forma concomitante con ciclosporina, los niveles en sangre de ciclosporina pueden ser reducidos, y por lo tanto deberán ser monitorizados. El metamizol es metabolizado por oxidación mediante el citocromo CYP2D6. Algunos fármacos que también son metabolizados por la misma vía, como la cimetidina, pueden aumentar los niveles plasmáticos y la semivida de eliminación del metamizol.<sup>41</sup> Si se administra en conjunto con alcohol produce un efecto sinérgico ocasionando toxicidad.<sup>3,6,40</sup>

## 8.4.-Ibuprofeno

Es un derivado del ácido propiónico, con propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas (Figura 12)<sup>3,6,42</sup> y antiagregante plaquetario similar a la del ácido acetilsalicílico en dosis medias (2-3g/día).<sup>3</sup>

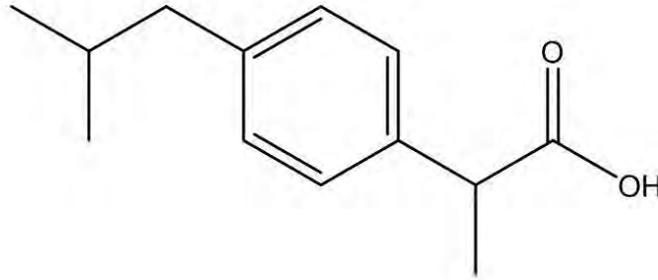


Figura12. Estructura química del ibuprofeno.<sup>3</sup>

### Farmacocinética

Se absorbe de forma parcial por vía oral. Los alimentos reducen la velocidad de absorción, pero no la cantidad absorbida. Su combinación con L-arginina acelera su velocidad de absorción (Tabla 8).<sup>3,29</sup>

Se une intensamente a proteínas plasmáticas (alrededor del 99%) en concentraciones plasmáticas habituales. En la cirrosis hepática, artritis reumatoide y en ancianos aumenta la fracción libre del fármaco.<sup>3,6,43</sup>

Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	t <sub>1/2</sub> (horas)	Vd (l/kg)	Metabolismo presistémico	Aclaramiento (ml/kg/min)
>80	99	2-3	0,15	-	0,75

Tabla 8. Farmacocinética del ibuprofeno.<sup>3</sup>

## **Propiedades farmacológicas**

Inhibe la acción de COX1 y COX2 al igual que la migración leucocitaria a las áreas inflamadas, impidiendo la liberación por los leucocitos de citocinas y otras moléculas que actúan sobre los receptores nociceptivos.<sup>6, 29,44</sup>

No altera el umbral del dolor, ni modifica los niveles de prostaglandinas cerebrales, sus efectos son a nivel periférico.<sup>3</sup>

La recuperación de la función plaquetaria se produce en el plazo de un día después de suspender el tratamiento.<sup>6,29,42</sup>

## **Indicaciones terapéuticas**

Utilizado frecuentemente como antipirético y para el alivio sintomático del dolor de cabeza (cefalea), dolor dental (odontalgia), dolor muscular o mialgia, molestias de la menstruación (dismenorrea), dolor neurológico de carácter leve y dolor postquirúrgico.<sup>42</sup> También se usa para tratar cuadros inflamatorios, como los que se presentan en artritis, artritis reumatoide y artritis gotosa. Generalmente la dosis recomendada para adultos es de unos 1200 mg diarios. Sin embargo, bajo supervisión médica, la cantidad máxima de ibuprofeno para adultos es de 800 mg por dosis o 3200 mg por día.<sup>3,6,42</sup> En niños es de 5 a 10 mg por kg en un intervalo de tiempo de 6 a 8 horas, con una dosis diaria máxima de 30 mg/kg.<sup>3,43,44</sup>

## **Reacciones adversas**

Epigastralgia, pirosis, diarrea, distensión abdominal, náuseas, vómitos, cólicos abdominales, constipación. Mareos, rash, prurito, tinnitus, disminución del apetito, edema, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, sangre oculta en materia fecal.<sup>29,42,44</sup>

## **Precauciones y advertencias**

Se debe administrar con cuidado en pacientes con hemofilia u otros problemas hemorrágicos, ya que aumenta el riesgo de hemorragias por inhibición de la agregación plaquetaria; puede producir ulceración o hemorragias gastrointestinales. Su uso en presencia de úlcera péptica, colitis ulcerosa o enfermedad del tracto gastrointestinal superior activa puede aumentar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales o de efectos ulcerogénicos. Los pacientes geriátricos son más propensos a desarrollar toxicidad gastrointestinal, hepática y renal. <sup>29,44</sup>

## **Interacciones**

El uso simultáneo con paracetamol puede aumentar el riesgo de efectos adversos renales.<sup>44</sup> La administración junto con corticoides o alcohol aumenta el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales. El uso junto con hipoglucemiantes orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de éstos, ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa, y posiblemente también debido al desplazamiento de los hipoglucemiantes orales de las proteínas séricas. La asociación con probenecid puede disminuir su excreción y aumentar la concentración sérica potenciando su eficacia o aumentando el potencial de toxicidad. <sup>29,43,44</sup>

## 8.5.-Naproxeno

Es un antiinflamatorio, analgésico y antipirético perteneciente al grupo de los derivados del ácido propiónico (Figura 13).<sup>3,6,29</sup>

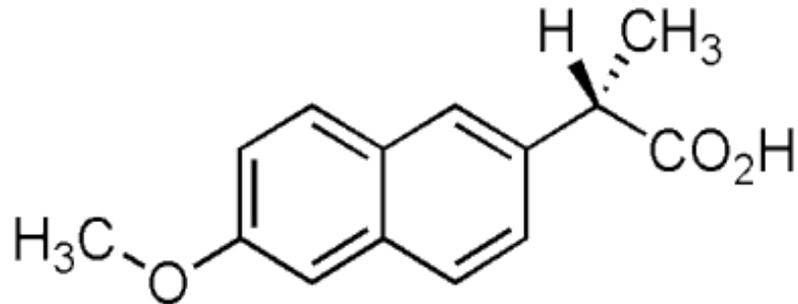


Figura13. Estructura química del naproxeno.<sup>3</sup>

### Farmacocinética

Se absorbe completamente cuando se administra por vía oral, el pico plasmático se alcanza a las 2 a 4 horas. Se absorbe también por vía rectal. La vida media plasmática es de 14 horas. Este tiempo puede duplicarse en los ancianos. Se elimina del organismo por metabolización hepática. Se une 99% a las proteínas plasmáticas. Atraviesa la placenta y aparece en la leche de las mujeres que amamantan en alrededor de 1% de la concentración plasmática materna (Tabla 9).<sup>29,45</sup>

Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	t <sub>1/2</sub> (horas)	Vd (l/kg)	Metabolismo presistémico	Aclaramiento (ml/kg/min)
99	>99	14	0,16	5%	0,13

Tabla 9. Farmacocinética del naproxeno.<sup>3</sup>

## **Indicaciones**

Artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, gota aguda y trastornos musculoesqueléticos agudos.<sup>29,47</sup>

Adultos: dosis usual 500mg a 1.000mg/día, en una o dos tomas.<sup>47</sup>

Niños: artritis reumatoide juvenil: 10mg/kg/día. No se recomienda el uso para otra indicación en niños menores de 16 años.<sup>45</sup>

## **Reacciones adversas**

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal, epigastalgia, hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica (con hemorragia y perforación) y colitis. Reacciones de hipersensibilidad y dérmicas: rash cutáneo, urticaria, angioedema, reacciones de anafilaxia, alopecia, eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson, epidermólisis y reacciones de fotosensibilidad (porfiria cutánea o epidermólisis ampollar). Sistema nervioso central: cefalea, insomnio y dificultad para concentrarse. Hemáticas: trombocitopenia, granulocitopenia, anemia aplásica y hemolítica (raramente). Deterioro en la audición, vértigo y edema periférico, ictericia, hepatitis fatal, nefropatía, alteraciones visuales, vasculitis.<sup>46</sup>

## **Precauciones y advertencias**

Debe usarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal.<sup>46</sup> Se puede precipitar un broncoespasmo en pacientes con antecedentes asmáticos o enfermedad alérgica. Disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Debe usarse con especial cuidado en pacientes con daño renal.<sup>19</sup>

## **Interacciones**

Hidantoínas, anticoagulantes, sulfonilureas administrados simultáneamente con naproxeno pueden aumentar la concentración sanguínea de droga libre de manera significativa. El efecto natriurético de la furosemida puede ser inhibido por el naproxeno. Inhibición renal de la depuración de litio. Al igual que otros AINE puede disminuir el efecto antihipertensivo del propanolol y otros betabloqueantes. El probenecid alarga la vida media del naproxeno. El metotrexato disminuye la secreción de naproxeno en el nivel de los túbulos renales.<sup>29,45,46</sup>

## 8.6.-Ketorolaco

Pertenece a la familia de los derivados heterocíclicos del ácido acético, (pirrolacéticos) (Figura 14).<sup>2,6</sup>

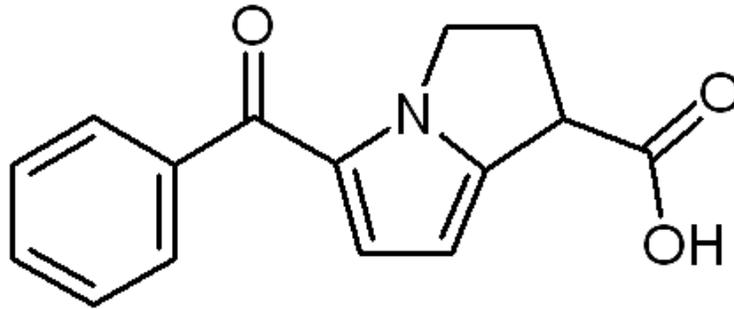


Figura14. Estructura química del ketorolaco.<sup>3</sup>

### Farmacocinética

Se administra por vía oral, parenteral, o como una solución oftálmica.

Las dosis parenterales y orales ocasionan perfiles farmacocinéticos similares. La absorción es rápida y completa, pero la forma intramuscular se absorbe más lentamente. Los alimentos disminuyen la velocidad, pero no la extensión de la absorción con la dosis oral.<sup>22,48</sup>

La biodisponibilidad tras la administración oral es del 80 al 100%.

Las concentraciones plasmáticas máximas después de la inyección intramuscular y de la administración oral se alcanzan a los 30-60 minutos y 1 hora, respectivamente. Después de la inyección intramuscular, el inicio de la analgesia se produce en 10 minutos, con una duración de acción de 6-8 horas. Tras la administración oral, la analgesia se produce en 30-60 minutos, con una duración de acción de 6-8 horas.<sup>3,22,29</sup>

Se une en más del 99% a las proteínas del plasma. Este fármaco atraviesa la placenta y se distribuye en la leche materna en pequeñas cantidades.<sup>3</sup> La semivida es de 4-6 horas en adultos jóvenes y 5-8.5 horas en los ancianos. La semivida puede prolongarse hasta 10 horas en pacientes con insuficiencia renal, siendo necesario un reajuste de la dosis (Tabla 10).<sup>3,6</sup>

Se metaboliza por hidroxilación en el hígado para formar p-hidroxiketorolaco, que tiene una potencia de menos del 1% del fármaco original. También se elimina por conjugación con ácido glucurónico. El ketorolaco y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina (91%), y el resto se elimina en las heces.<sup>3,6,48</sup>

<b>Biodisponibilidad (%)</b>	<b>Unión a proteínas plasmáticas (%)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (horas)</b>	<b>Vd (l/kg)</b>	<b>Metabolismo presistémico</b>	<b>Aclaramiento (ml/kg/min)</b>
80-100	>99	4-6	0,2	escaso	0,5

Tabla 10. Farmacocinética del ketorolaco.<sup>3</sup>

### **Propiedades farmacológicas**

Destaca por su potente acción analgésica ya que inhibe con mayor potencia COX1<sup>2</sup>, y moderada eficacia antiinflamatoria, comparte las demás acciones de los AINE.<sup>48</sup>

Cuando se administra sistémicamente su eficacia analgésica y el comienzo del efecto son similares a los de la morfina, pero acompañados de menos efectos secundarios, en particular somnolencia, náuseas y vómitos.<sup>29</sup>

## **Indicaciones terapéuticas**

Para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado incluyendo dolor en los huesos, dolor dental, artralgia, mialgia.

La dosis diaria deberá individualizarse según la intensidad del dolor; se acepta como dosis máxima 90mg/día. Vía oral: dosis inicial 10mg. Dosis de mantenimiento: 10mg a 20mg cada 6 horas; el tratamiento no debe superar los 5 días. Vía parenteral: dosis inicial 10mg. Dosis subsiguientes: 10mg a 30mg cada 8 horas con 2 días de duración máxima del tratamiento. Los tratamientos prolongados han sido asociados con efectos adversos, en algunos casos graves.<sup>29,48</sup>

## **Reacciones adversas**

Los efectos colaterales más frecuentes incluyen náuseas, dispepsia, epigastralgia, diarrea, somnolencia, mareos, cefalea, sudoración y dolor en el sitio de la inyección luego de la administración de varias dosis. Los efectos menos frecuentes incluyen astenia, mialgia, palidez, vasodilatación, flatulencia, anormalidades en el funcionamiento hepático, melena, úlcera péptica, hemorragia renal, estomatitis, púrpura, sequedad de boca, nerviosismo, parestesias, depresión, insomnio, vértigo, disnea, asma, alteraciones del gusto y la visión.

## **Precauciones y advertencias**

Se recomienda su uso en el corto plazo ya que, en los pacientes tratados crónicamente (> 3 meses), el riesgo de úlcera gastroduodenal, hemorragia y perforación aumenta en forma notable. Los pacientes ancianos o debilitados toleran menos las ulceraciones y hemorragias, habiéndose constatado más accidentes gastrointestinales fatales en ese grupo etario. Debe ser usado con cuidado en insuficiencia hepática, renal o en pacientes con antecedentes

de enfermedades hepáticas o renales. Su administración prolongada puede provocar necrosis renal papilar. Otro tipo de toxicidad renal se ha observado en situaciones en las que ocurre una reducción del volumen sanguíneo o del flujo sanguíneo renal, en las que las prostaglandinas renales desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la perfusión renal. El ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangría, pero la incidencia de hemorragias posoperatorias es muy baja (0,4% contra 0,2%). Sin embargo, debe usarse con precaución en el preoperatorio. No se recomienda su uso en mayores de 65 años y tampoco en analgesia obstétrica, ya que por su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas puede disminuir las contracciones uterinas y modificar la circulación fetal.

### **Interacciones**

No administrar a pacientes tratados con altas dosis de salicilatos. Al igual que otros AINE, puede aumentar los niveles sanguíneos de litio cuando se administran en forma conjunta. Con la administración de ketorolaco y metotrexato puede disminuir la depuración del metotrexato y aumentar su concentración plasmática. Debido a la acción del ketorolaco sobre la agregación plaquetaria no es conveniente su asociación con heparina o anticoagulantes orales.

## 8.7.-Diclofenaco

Es un derivado del ácido fenilacético (Figura 15).<sup>29</sup> Posee potencia similar a la de los derivados de ácidos propiónicos. Es además uricosúrico e interfiere en menor grado que los demás AINE en la agregación plaquetaria, posee cierta especificidad para inhibir la COX2.<sup>3,6</sup>

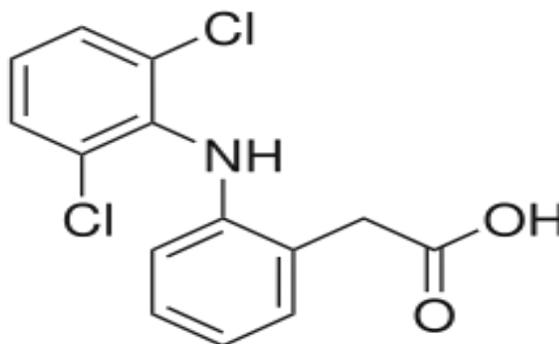


Figura15. Estructura química del diclofenaco.<sup>3</sup>

### Farmacocinética

Se absorbe bien a través de la mucosa intestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1 o 2 horas después de su administración. La mitad de la dosis se metaboliza en el hígado y se fija 99% a las proteínas plasmáticas. Se excreta 60% por orina en forma de metabolitos mientras que el resto se elimina por la bilis en las heces. Su vida media plasmática es de 1.8 a 2 horas.<sup>29,49</sup>

Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	t <sub>1/2</sub> (horas)	Vd (l/kg)	Metabolismo presistémico	Aclaramiento (ml/kg/min)
54	>99	1-2	0,2	40%	4,2

Tabla 11. Farmacocinética del diclofenaco.<sup>3</sup>

## **Propiedades farmacológicas**

Su potencia analgésica es sustancialmente mayor que la de otros AINE.

Inhibe la emigración leucocitaria y altera los procesos celulares e inmunológicos en los tejidos mesenquimatoso y conectivo, lo cual puede contribuir a aumentar sus efectos antiinflamatorios.

Reduce las concentraciones intracelulares del ácido araquidónico al alterar el transporte celular de ácidos grasos.<sup>22</sup>

## **Indicaciones terapéuticas**

En tratamientos breves de las siguientes afecciones agudas: procesos inflamatorios postraumáticos, reumatismo extraarticular, infecciones dolorosas e inflamatorias de garganta, nariz, oído. Procesos dolorosos o inflamatorios en ginecología, dismenorrea primaria. Estados dolorosos posoperatorios.<sup>50</sup>

Adultos: la dosis diaria inicial es de 100 a 150mg, que se distribuirán en general en 2 o 3 tomas. En la dismenorrea primaria, la dosis diaria suele ser de 50 a 150mg, según cada paciente.

Ampollas: 75mg una vez al día. En casos graves pueden administrarse 2 inyecciones diarias. Este tratamiento inyectable no debe extenderse más de dos días. Una vez solucionada la crisis aguda podrá continuarse el tratamiento con comprimidos o supositorios.<sup>29,51</sup>

## **Reacciones adversas**

Gastrointestinales: dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea. Rara vez hemorragias, úlcera péptica. En casos aislados: trastornos hipogástricos (colitis hemorrágica inespecífica y exacerbación de colitis ulcerativa).

Sistema nervioso central: cefaleas, mareos, vértigo. En raras ocasiones somnolencia y en casos aislados trastornos de la visión. Dermatológicos: rash o erupción cutánea. Hemáticos: en casos aislados: trombocitopenias, leucopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica. Renales: raras veces insuficiencia renal aguda, alteraciones urinarias, síndrome nefrótico. Reacciones de hipersensibilidad. Raras veces hepatitis con ictericia o sin ella.<sup>27</sup>

### **Precauciones y advertencias**

Tomar durante la ingestión de alimentos para evitar la irritación gastrointestinal. Los pacientes con trastornos gastrointestinales o con antecedentes de úlcera péptica, enfermedad de Crohn o con trastornos hematopoyéticos, como afecciones hepáticas, cardíacas o renales graves deberán mantenerse bajo estricto control médico. En pacientes sometidos a tratamiento prolongado se deberán realizar recuentos hemáticos periódicos y controlar la función hepática y renal. Especial precaución en pacientes de edad avanzada. Se recomienda su no prescripción durante el período de embarazo. No administrar sobre todo en el tercer trimestre del embarazo.<sup>29,49</sup>

### **Interacciones**

Administrado en forma simultánea con preparados de litio o digoxina, puede elevar el nivel plasmático de éstos. Puede inhibir el efecto de los diuréticos. Se ha descrito que el peligro de hemorragias aumenta durante el empleo combinado de diclofenaco y anticoagulantes. Puede aumentar la concentración sanguínea del metotrexato y elevar su toxicidad. La nefrotoxicidad de la ciclosporina puede ser mayor mediante los efectos antiinflamatorios no esteroideos del diclofenaco sobre las prostaglandinas renales.<sup>6,49</sup>

## 8.8.-Meloxicam

Es un fármaco derivado del oxicam, inhibidor de la ciclooxigenasa (presentando más afinidad por COX2). Presenta cualidades antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas y antirreumáticas (Figura 16).<sup>3,22</sup>

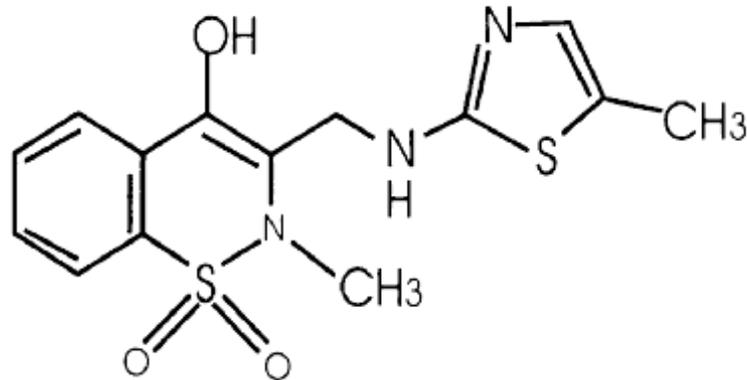


Figura16. Estructura química del meloxicam.<sup>3</sup>

### Farmacocinética

Se absorbe completamente alcanzando una concentración máxima plasmática de 7 a 8 horas. Los antiácidos y los alimentos no modifican la rapidez ni la magnitud de la absorción.<sup>29</sup>

Sufre una importante recirculación enterohepática, lo que le da una semivida prolongada de 20 horas aproximadamente.<sup>6,22</sup>

Se une de manera extensa a proteínas plasmáticas con un 99%. Se distribuye en líquido sinovial, donde alcanza el 50% de la concentración plasmática (Tabla 12).<sup>3</sup>

La principal transformación metabólica es la hidroxilación, mediada por citocromo P-450 y la glucuronidación, de manera que solo el 5-10% se excreta por orina y heces sin metabolizar.<sup>3, 29</sup>

Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	t <sub>1/2</sub> (horas)	Vd (l/kg)	Metabolismo presistémico	Aclaramiento (ml/kg/min)
89	>99	20	-	11%	0,11

Tabla 12. Farmacocinética del meloxicam.<sup>3</sup>

### Propiedades farmacológicas

Este bloqueo selectivo y específico sobre la COX2 le otorga un doble beneficio terapéutico al lograr por un lado una notable actividad antiinflamatoria-analgésica en los pacientes reumáticos y por el otro una excelente tolerancia con mínimos efectos gastrolesivos o ulcerogénicos.<sup>27, 29</sup>

Inhíbe la migración leucocitaria hacia el sitio de inflamación y la liberación de enzimas lisosomales, lo que parece contribuir a su efecto antiinflamatorio.

Baja incidencia de efectos secundarios gastrointestinales. Reduce la producción de tromboxano en las plaquetas.<sup>29</sup>

### Indicaciones terapéuticas

Aliviar síntomas de artritis, dismenorrea primaria, fiebre o como analgésico especialmente cuando va acompañado de un cuadro inflamatorio.

Como dosis de ataque en patologías agudas se aconseja 15mg en toma única diaria. En afecciones crónicas o como dosis de mantenimiento 7,5mg en toma única diaria. Se aconseja emplear la menor dosis posible que permita lograr una respuesta terapéutica satisfactoria. La dosis diaria máxima no debe ser superior a 15mg diarios.<sup>27, 29</sup>

Ensayos clínicos publicados en 2009 y 2010, sobre el meloxicam han confirmado su eficacia como anticonceptivo de emergencia en dosis de 30

mg durante 5 días seguidos después de una relación sexual se comporta como tal.<sup>52</sup>

### **Reacciones adversas**

La tolerancia del fármaco es buena en la mayoría de los pacientes pudiendo presentarse ocasionalmente dispepsia, náuseas, vómitos, epigastralgia, constipación, flatulencia, diarrea. A nivel cutáneo prurito, exantema, urticaria, reacciones de hipersensibilidad. Además cefaleas, palpitaciones, edema, vértigo, acúfenos, mareos, somnolencia. En raras oportunidades anemias, leucopenia, alteración transitoria de las enzimas hepáticas y de los parámetros renales (urea, creatinina). Se han descrito reacciones de hipersensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroides como la aspirina y producción de crisis asmáticas.<sup>27,29</sup>

### **Precauciones y advertencias**

Como con otras drogas afines debe indicarse con precaución en personas con antecedentes de enfermedades gastrointestinales o que reciben anticoagulantes orales. Debido a que este agente antiinflamatorio puede modificar el funcionalismo hepático y renal deberá tenerse una atención especial en pacientes de edad avanzada, deshidratados, nefrópatas y cirróticos. En pacientes con insuficiencia renal o sometida a hemodiálisis la dosis no debe superar 7,5mg diarios.<sup>29,53</sup>

Usar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, eventos trombóticos o infarto.<sup>53</sup>

## **Interacciones**

Anticoagulantes orales, triclopidina, heparina, trombolíticos, aumento del riesgo de sangrado.

Probenecid aumenta su concentración plasmática.<sup>3</sup>

Sorbitol produce necrosis intestinal.

Metotrexato: puede aumentar su hematotoxicidad.

Litio, puede aumentar sus concentraciones séricas; por ello, se debe controlar su posología.

Colestiramina: al unirse con el meloxicam puede eliminarlo más rápidamente.

Antihipertensivos (diuréticos, calcio antagonistas, IECA, beta bloqueantes), pueden disminuir sus efectos por inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras; <sup>53</sup> dispositivos intrauterinos (DIU), se ha informado que los antiinflamatorios pueden disminuir su eficacia.<sup>29</sup>

## 8.9.-Celecoxib

Es un medicamento del tipo sulfa antiinflamatorio no esteroideo indicado para el alivio del dolor y la inflamación (Figura 17).<sup>6</sup>

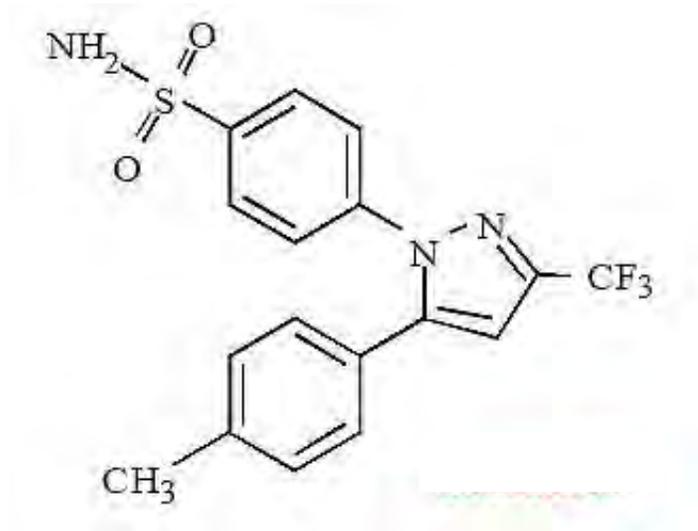


Figura 17. Estructura química del celecoxib.<sup>3</sup>

### Farmacocinética

El celecoxib es un fármaco para administrar por vía oral. Después de una dosis oral, el celecoxib es bien absorbido alcanzándose los máximos niveles plasmáticos en unas 3 horas. No se conoce la biodisponibilidad absoluta del celecoxib.<sup>3</sup> Los alimentos con alto contenido en grasa retrasan su absorción en una o dos horas y aumentan la cantidad de fármaco que se absorbe en un 10-20%. Este fármaco se puede administrar, por tanto con las comidas.<sup>22</sup>

El celecoxib se une extensamente a las proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente. Se metaboliza a través del sistema enzimático CYP 2C9 del citocromo P450, habiéndose identificado tres metabolitos inactivos en el plasma humano. Sólo una pequeña parte de celecoxib sin alterar es recuperada en la orina y las heces (Tabla 13).<sup>3,29</sup>

Los metabolitos se eliminan por vía renal y biliar: el 57% de la dosis se recupera en las heces y el 27% en la orina. El aclaramiento plasmático es de unos 500 ml/min, y la semivida de eliminación de 11 horas. La edad avanzada, la insuficiencia hepática o la disfunción renal afectan su farmacocinética de forma significativa.<sup>3</sup>

Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	t <sub>1/2</sub> (horas)	Vd (l/kg)	Metabolismo presistémico	Aclaramiento (ml/kg/min)
40-80	97	11	7	-	500

Tabla 13. Farmacocinética del celecoxib.<sup>3</sup>

### Propiedades farmacológicas

Es un inhibidor altamente selectivo de la enzima COX2, teniendo una selectividad 20 veces mayor por la COX2 que por la COX1 y, por lo tanto, inhibe la producción de prostaglandina, reduciendo la inflamación y el dolor sin los efectos adversos gastrointestinales como úlceras estomacales comunes de otros AINE no selectivos.<sup>3,6,15</sup>

No afecta la agregación plaquetaria.<sup>29</sup>

### Indicaciones terapéuticas

Está indicado en la práctica clínica para dolores agudos por traumatismos, osteoartritis y otras formas de artritis aguda, dolores de la menstruación. Se ha observado que reduce el número de pólipos en el colon y recto de pacientes con poliposis adenomatosa. Su indicación original era la reducción de dolor e inflamación al mismo tiempo que se minimizaban los efectos adversos gastrointestinales característicos de los AINE no selectivos, se

indica el celecoxib para pacientes que requieren alivio regular y a largo plazo de dolor.<sup>26</sup>

### **Reacciones adversas**

Las reacciones adversas reportadas por la experiencia posterior a la comercialización incluyen las siguientes:

Anafilaxia, alucinaciones, ageusia, meningitis aséptica, conjuntivitis.

Trastornos vasculares como: vasculitis, hemorragia cerebral.

Hemorragia gastrointestinal, hepatitis, insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática. Trastornos renales y urinarios como: insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial.

Dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.<sup>22,29</sup>

### **Precauciones y advertencias**

Efectos cardiovasculares: *el* celecoxib puede elevar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios e infarto de miocardio, los cuales pueden ser mortales. Este riesgo puede aumentar con la dosis, duración del uso y los factores de riesgo cardiovascular basales. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida pueden estar en mayor riesgo. Para minimizar el riesgo potencial para eventos cardiovascular adversos en pacientes tratados con celecoxib, la dosis efectiva más baja debe ser usada para la duración más corta posible.<sup>26</sup>

Hipertensión: el celecoxib puede desencadenar el inicio de hipertensión o la agravación de hipertensión preexistente, cualquiera de las cuales contribuye al aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares.

Retención de líquidos y edema: En algunos pacientes que toman celecoxib se ha observado retención de líquidos y edema. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva preexistente o hipertensión preexistente deben monitorearse de cerca.

Efectos gastrointestinales: Se han presentado perforaciones, úlceras o sangrados gastrointestinales superiores, en pacientes tratados con celecoxib. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar estos tipos de complicaciones son los pacientes adultos mayores, pacientes con enfermedad cardiovascular, que usan ácido acetilsalicílico simultáneamente, o con una historia previa de enfermedad gastrointestinal activa, tal como ulceración, sangrado gastrointestinal o proceso inflamatorio.<sup>15</sup>

Efectos renales: el celecoxib puede causar toxicidad renal. Los pacientes con mayor riesgo de toxicidad renal son aquellos con disfunción renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática y adultos mayores. Estos pacientes deben vigilarse estrechamente cuando reciben tratamiento con celecoxib.

Efectos hepáticos: El uso de celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática severa no se recomienda.<sup>26</sup>

## **Interacciones**

El celecoxib se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático CYP2C9, por lo que los fármacos que inhiben dicho sistema inhibirán su metabolismo aumentando sus concentraciones plasmáticas y tisulares.<sup>3,29,55</sup>

El fluconazol en dosis de 200 mg/día aumenta al doble las concentraciones plasmáticas de celecoxib después de una dosis única de 200 mg.

En algún caso se han comunicado incrementos del INR, a veces acompañados de episodios de sangrado, en pacientes tratados con warfarina y celecoxib.

El celecoxib es un inhibidor del citocromo P450 2D6 y, por lo tanto, todos los fármacos que son metabolizados a través de esta vía, verán reducido su metabolismo y aumentadas sus concentraciones. Más de 30 fármacos son metabolizados por este sistema, incluyendo los agonistas opiáceos (morfina), antidepresivos tricíclicos, antiarrítmicos (encainida, flecainida o propafenona), antipsicóticos (haloperidol) y beta-bloqueantes (propranolol).

La administración concomitante de metotrexato y antiinflamatorios de cualquier tipo (incluyendo los inhibidores de la COX2) puede ocasionar efectos tóxicos graves producidos por el metotrexato.<sup>3,29</sup>

Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos del litio cuando se inicia o discontinúa un tratamiento con celecoxib.

Los inhibidores de la COX2 podrían reducir los efectos antihipertensivos.

Los diuréticos pueden exhibir una eficacia reducida debido a los efectos inhibitorios del celecoxib sobre las prostaglandinas renales.

La aspirina puede ser utilizada en dosis bajas conjuntamente con el celecoxib. Sin embargo hay que tener en cuenta que los efectos secundarios gastrointestinales de ambos fármacos pueden ser aditivos.

La administración de antiácidos a base de sales de magnesio o de aluminio reduce las concentraciones plasmáticas de celecoxib en un 37%.

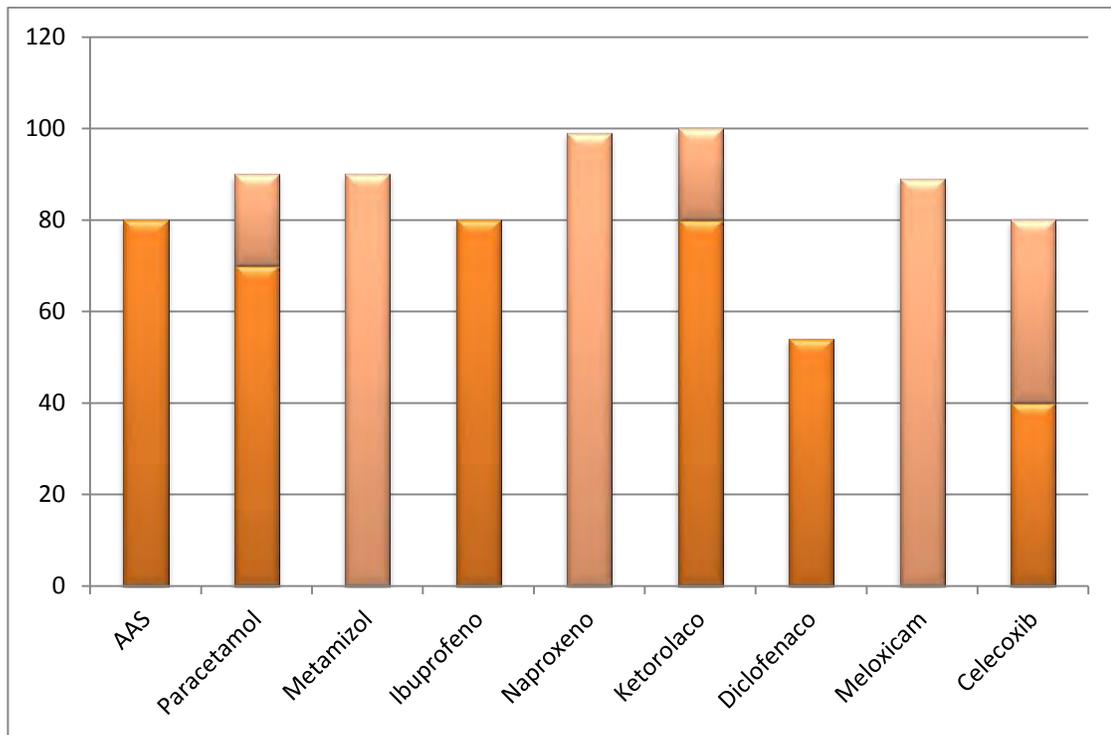
## 8.10.-Implicaciones de los parámetros farmacocinéticos

### 8.10.1.-Biodisponibilidad

Se refiere a la fracción y la velocidad a la cual la dosis administrada de un fármaco alcanza su diana terapéutica, cuando implica llegar hasta el tejido sobre el que actúa. Se considera equivalente a los niveles alcanzados en la circulación sistémica del paciente. Así pues, en la práctica, la biodisponibilidad es el porcentaje de fármaco que aparece en plasma. De esta forma, la concentración plasmática del fármaco adquiere el valor máximo posible (Tabla 14).<sup>3,17,22</sup>

Fármaco	Biodisponibilidad (%)
Ácido acetilsalicílico	>80
Paracetamol	70-90
Metamizol	>90
Ibuprofeno	>80
Naproxeno	99
Ketorolaco	80-100
Diclofenaco	54
Meloxicam	89
Celecoxib	40-80

Tabla 14. Biodisponibilidad de los AINE.<sup>2</sup> (Modificado)



Gráfica para comparar la biodisponibilidad de AINE de uso odontológico. (Fuente directa)

Como odontólogos debemos de tener en cuenta que esta biodisponibilidad puede verse afectada de acuerdo a la vía de administración, nosotros preferimos utilizar la vía oral, pero claro está, que en algunas ocasiones es necesario obtener el efecto deseado con mayor rapidez, por ejemplo con algún paciente que presente dolor dental agudo, el medicamento estaría disponible más rápidamente en el sitio de acción al que se quiere llegar, si se administra por vía intravenosa, para que el medicamento no tenga que pasar por todo el proceso de absorción y metabolismo en el organismo, un claro ejemplo es el ketorolaco sublingual, que al tener acceso más rápido a la circulación, alcanzará una concentración plasmática máxima mucho mayor y tendrá un efecto más intenso.<sup>17</sup>

También puede verse afectada la biodisponibilidad si se administra un medicamento junto con alimentos, que como se ha revisado (en algunos casos) está recomendado administrar los AINE acompañados con alimentos y abundante agua, si bien, al hacer esto tendrán un retraso en la biodisponibilidad, la ventaja sería que no habría irritación gástrica, pero se retrasaría el tiempo en que se obtendrá el efecto deseado (Figura 18).

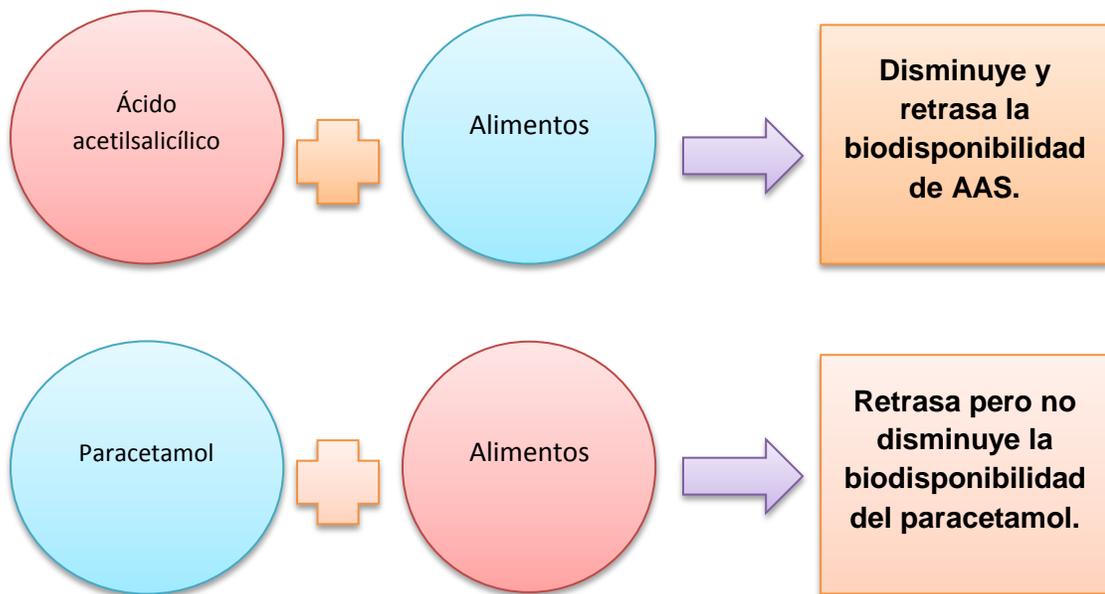


Figura 18. Biodisponibilidad de AINE con alimentos.<sup>17</sup>

### 8.10.2.-Unión a proteínas plasmáticas

Algunos fármacos tienen la capacidad de unirse a distintos tipos de proteínas vehiculizadas en el plasma sanguíneo. Esto es de gran importancia dado que, sólo el fármaco que se encuentra libre será capaz de pasar a los tejidos.<sup>3,6</sup> De esta manera la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas actúa como un reservorio del mismo dentro del organismo y disminuye las concentraciones finales en los tejidos. La unión de fármacos y proteínas es poco específica y usualmente lábil y reversible, generalmente a través de enlaces iónicos, puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals y, con

menos frecuencia, enlaces covalentes.<sup>3,17</sup> Esto implica que un fármaco puede ser desplazado de su unión a la proteína por otra sustancia u otro fármaco y que en todo caso, la unión está sujeta a saturación (figura19).<sup>22</sup>

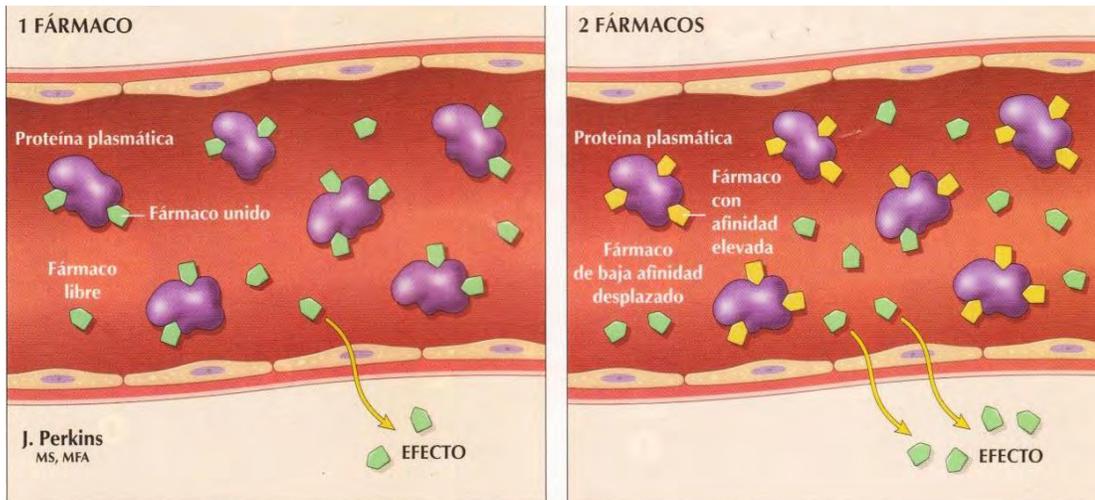


Figura 19. Unión a proteínas plasmáticas.<sup>18</sup>

Es importante saber que los AINE se unen fuertemente con las proteínas plasmáticas, por lo cual se debe realizar una historia clínica completa del paciente ya que es muy común encontrar que algunos son hipertensos, diabéticos o que presentan problemas en la coagulación y que por éstas enfermedades estén medicados con otro tipo de fármacos, que al igual que los AINE se unen a las proteínas plasmáticas y al administrarlos en conjunto el medicamento que sea más afín es el que se unirá a las proteínas, es decir que desplazará una cantidad del medicamento que se debió unir, por lo tanto ese medicamento tendrá una acción exagerada, tal es el caso de la Warfarina que al ser administrada junto con un AINE, será desplazada de las proteínas y hará que el paciente presente hemorragias, que se debe tener en cuenta si se va a realizar una extracción dental, cirugía periodontal o de terceros molares (Tabla 15).<sup>2</sup>

Fármaco	Unión a proteínas plasmáticas. (%)
Ácido acetilsalicílico	80-90
Paracetamol	20-50
Metamizol	40-60
Ibuprofeno	99
Naproxeno	99
Ketorolaco	99
Diclofenaco	99
Meloxicam	99
Celecoxib	97

Tabla 15. Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de los AINE.<sup>2</sup>

Es muy importante conocer los valores de unión a proteínas de cada AINE para saber cual podemos prescribir en cada paciente ya que por esta característica es que se producen la mayor cantidad de interacciones con otros medicamentos, por lo cual se pueden obtener efectos indeseables y que se pueden evitar.

Las principales interacciones que se presentan son con:

- Anticoagulantes orales: aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- Hipoglucemiantes orales: aumento del efecto hipoglucémico.

### 8.10.3.-Vida media

Es el tiempo que tarda en eliminarse el 50% de la concentración plasmática alcanzada por una dosis del mismo, es decir, el lapso necesario para que la cantidad de agente presente en el cuerpo (o en el plasma sanguíneo) se reduzca a la mitad, mediante diversos procesos de eliminación (Tabla 16).<sup>3,6,22</sup>

Fármaco	t <sub>1/2</sub> (horas)
Ácido acetilsalicílico	0,2-0,3
Paracetamol	1,5-3
Metamizol	6-9
Ibuprofeno	2-3
Naproxeno	14
Ketorolaco	4-6
Diclofenaco	1-2
Meloxicam	20
Celecoxib	11

Tabla 16. Vida media de los AINE.<sup>3</sup>

Este aspecto debe tenerse en cuenta si el paciente presenta insuficiencia renal o hepática, ya que de presentarlas la vida media del fármaco se aumenta. La administración de AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis de la formación de prostaglandinas renales y

precipitar una insuficiencia renal aguda, y el medicamento no puede ser eliminado. Se debe tener especial cuidado en pacientes de la tercera edad ya que son los que presentan mayor riesgo a tener problemas hepáticos y renales y en ellos se aumenta la vida media del fármaco al no eliminarse como debe ser, y al administrar la siguiente dosis, va aumentando la cantidad del fármaco dentro del organismo pudiendo causar una insuficiencia renal o hepática en estos pacientes.

#### 8.10.4.-Volumen de distribución

Es el volumen del líquido necesario para contener la cantidad total del fármaco en el organismo a la misma concentración que en el plasma (Figura 20).<sup>3,17</sup>

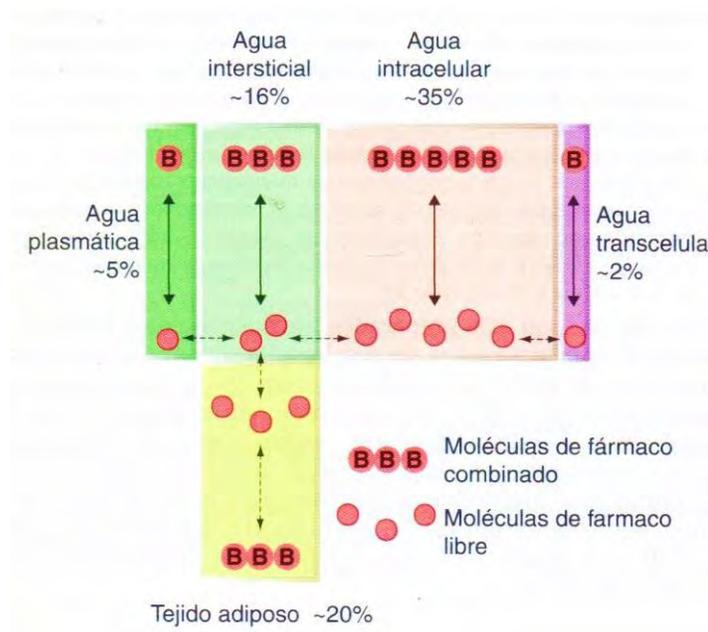


Figura20. Volumen de líquido en el organismo.<sup>17</sup>

El volumen de distribución puede verse incrementado en insuficiencia renal (debido a retención de líquidos) o en insuficiencia hepática (debido a alteraciones en el fluido corporal o en la unión a proteínas plasmáticas).

Por el contrario, puede ser disminuido por un estado de deshidratación (Tabla 17).<sup>3</sup>

Fármaco	Vd (L/Kg)
Ácido acetilsalicílico	0,15
Paracetamol	0,95
Metamizol	0,2
Ibuprofeno	0,15
Naproxeno	0,16
Ketorolaco	0,2
Diclofenaco	0,2
Meloxicam	-
Celecoxib	7

Tabla 17. Volumen de distribución de los AINE.<sup>3</sup>

#### 8.10.5.-Metabolismo presistémico

Se considera que un fármaco está disponible para ser distribuido en todo el organismo una vez que llega al ventrículo izquierdo del corazón.

Si es ingerido por boca debe absorberse en el tracto gastrointestinal y por ende, pasar a través del hígado transportado en sangre venosa antes de llegar al corazón. En ese paso por intestino e hígado es factible que una parte sufra alguna transformación metabólica.<sup>3,22</sup>

A estas transformaciones se las denomina metabolismo de primer paso o presistémico.

Una vez en el hígado, las sustancias sufren transformaciones que se pueden clasificar en reacciones de fase I y reacciones de fase II, ambas catalizadas enzimáticamente.<sup>3, 6,17</sup>

- Reacciones de fase I: Son reacciones simples de oxidación, reducción, e hidrólisis, que introducen grupos funcionales (-OH, -COOH, -NH<sub>2</sub>) y les confieren a las sustancias más hidrofilia, generalmente inactivándolas. En algunos casos puede suceder que a través de la hidrólisis de un enlace amida o éster pueda activarse un fármaco inactivo (profármaco).

- Reacciones de fase II: Son reacciones de conjugación en las que fármacos o metabolitos electrófilos y potencialmente tóxicos se combinan con ácido glucurónico o glutatión. Generalmente a través de grupos funcionales insertados o expuestos por reacciones de fase I, produciendo sustancias de mayor peso molecular y muy hidrosolubles, facilitando su eliminación de los tejidos.

Las reducciones se llevan a cabo principalmente en los microsomas hepáticos y a través de bacterias intestinales.

La oxidación, es la reacción metabólica más importante, por la variedad de reacciones oxidativas y por la cantidad de fármacos que son metabolizados de esta manera. El sistema oxidativo se encuentra principalmente en microsomas hepáticos y en las células epiteliales del intestino aunque está presente en casi todo el organismo. Consta de dos enzimas: Citocromo P450 (CYP) y NADPH-citocromo P450 reductasa y es necesaria la presencia de O<sub>2</sub> y NADPH para oxidar al sustrato (Tabla 18).<sup>56</sup>

Fármaco	Metabolismo presistémico.
Ácido acetilsalicílico	Fase I.
Paracetamol	Fase I y II.
Metamizol	Fase I.
Ibuprofeno	Fase I.
Naproxeno	Fase I.
Ketorolaco	Fase I y II.
Diclofenaco	Fase II.
Meloxicam	Fase I.
Celecoxib	Fase I.

Tabla 18. Metabolismo presistémico de los AINE. (Fuente directa)

Un ejemplo es el celecoxib que es un inhibidor del citocromo P450 2D6, por lo tanto, todos los fármacos que son metabolizados a través de esta vía, verán reducido su metabolismo y aumentadas sus concentraciones. Más de 30 fármacos son metabolizados por este sistema, incluyendo los agonistas opiáceos (morfina), antidepresivos tricíclicos, antiarrítmicos (encainida, flecainida o propafenona), antipsicóticos (haloperidol) y beta-bloqueantes (propranolol). De esta manera estarán aumentados los valores de volumen de distribución en el cuerpo de estos fármacos, modificando los niveles de vida media.

El metamizol es metabolizado por oxidación mediante el citocromo CYP2D6. Algunos fármacos que también son metabolizados por la misma vía, como la cimetidina, pueden aumentar los niveles plasmáticos y la semivida de eliminación del metamizol.

### **8.10.6.-Aclaramiento**

Es a la capacidad que tiene un órgano para eliminar un fármaco. Se expresa mediante el número de mililitros de plasma que se depura de una sustancia (fármaco) determinada por minuto. La expulsión del fármaco puede ser consecuencia de procesos que tienen lugar en riñones, hígado y otros órganos.<sup>3,17</sup>

Para un fármaco que se elimine por vía hepática y renal, el aclaramiento plasmático total será la suma del aclaramiento hepático ( $Cl_h$ ) y el aclaramiento renal ( $Cl_r$ ), de acuerdo con la siguiente expresión:

$$Cl = Cl_h + Cl_r$$

En lo que respecta al aclaramiento renal, viene determinado por factores como el grado de unión a proteínas plasmáticas del fármaco, sólo se filtra el fármaco libre, saturación de los transportadores pues la secreción activa depende de proteínas transportadoras, que son saturables, o el número de nefronas funcionales de ahí la importancia de situaciones como la insuficiencia renal (Tabla 19).

En el caso del hígado, el aclaramiento hepático es fruto del metabolismo y por tanto está determinado por los factores que alteran el mismo así como por la cantidad de hepatocitos funcionales, lo que justifica la importancia clínica de la insuficiencia hepática.

Fármaco	Aclaramiento (ml/kg/min)
Ácido acetilsalicílico	9
Paracetamol	5
Metamizol	-
Ibuprofeno	0,75
Naproxeno	0,13
Ketorolaco	0,5
Diclofenaco	4,2
Meloxicam	0,11
Celecoxib	500

Tabla 19. Aclaramiento de los AINE.<sup>3</sup> (modificado)

Los AINE pueden incrementar las cifras tensionales presentando interacción a este nivel con antihipertensivos, disminuyendo el efecto de los antihipertensivos provocando un mal control tensional. Este efecto se ha atribuido a la disminución del flujo renal, de la filtración glomerular y a la retención de sodio que producen los AINE.

Combinar un AINE con ciclosporina aumenta la nefrotoxicidad de ciclosporina debido al efecto sobre las prostaglandinas renales y causa que no se elimine en el tiempo correspondiente.

## CONCLUSIONES

La causa y la naturaleza del dolor (leve a moderado; agudo o crónico y la relación de la inflamación con el dolor) junto con las consideraciones sobre los factores de riesgo en los pacientes dirigen la elección del analgésico, ya que se debe tener en cuenta si es un paciente que no presente patologías o por el contrario presenta alguna enfermedad sistémica por la cual esté medicado con otro fármaco y pueda causar interacciones en los diferentes parámetros farmacocinéticos evaluados en éste trabajo, provocando reacciones indeseables.

Debe considerarse la experiencia pasada del paciente, la aceptación y las preferencias individuales, no hay que pasar por alto los datos que nos puedan dar en la historia clínica, sobre reacciones adversas que hayan tenido al tomar algún AINE en específico. Aunque los AINE tienen un espectro común de efectos benéficos ya que son analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos en mayor o menor medida, difieren cualitativamente en sus efectos adversos. Además tenemos que considerar que los pacientes difieren en su respuesta analgésica a los distintos AINE.

Al realizar este trabajo podemos enlistar algunas consideraciones que se deben tener en cuenta al prescribir un AINE:

- En el dolor leve a moderado con muy poca inflamación: paracetamol por su mecanismo de acción, o dosis bajas de ibuprofeno.
- En el dolor posextracción o agudo similar pero de corta duración: ketorolaco, un derivado del ácido propiónico, diclofenaco o ácido acetilsalicílico.
- Paciente con enfermedades gástricas: inhibidores de la COX2 o paracetamol, que son los que causan menor daño.

- Paciente con antecedentes de asma o reacciones anafilácticas al ácido acetilsalicílico: paracetamol.
- En pacientes pediátricos: solo el paracetamol e ibuprofeno son los indicados, el ácido acetilsalicílico y naproxeno han sido evaluados adecuadamente en los niños, debe elegirse entre éstos. Debido al riesgo del síndrome de Reye, se evitará el uso de ácido acetilsalicílico a menos que se haya descartado una infección viral.
- En el embarazo: el paracetamol es el más seguro.
- En hipertensión, diabetes, cardiopatía isquémica, pacientes con hepatopatías, enfermedades renales, epilepsia o pacientes que reciben medicación regular a largo plazo: debe considerarse la posible interacción con los AINE, se deberá valorar cual es el más seguro en su caso y consultar con el médico tratante.

Como reglas generales de uso podemos decir que los AINE no se combinan con otros AINE, a menos que tengan diferente mecanismo de acción.

Si se administran simultáneamente, no se incrementa el efecto analgésico, porque tienen un efecto techo, y en cambio se profundizan las reacciones adversas.

Los AINE deben prescribirse siguiendo un esquema de horario, con el fin de conseguir una respuesta analgésica, antes que el paciente los utilice a libre demanda, pues probablemente no obtenga los efectos deseados del fármaco.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendoza N. Farmacología Médica. México: Médica Panamericana; 2008 Pp: 290-298.
2. Espinosa M. Farmacología y Terapéutica para Odontólogos. México: Médica Panamericana; 2012. Pp: 179-200.
3. Velázquez L. Farmacología básica y clínica. 11º ed. Buenos Aires: Panamericana; 2008. Pp: 13-55, 501-536.
4. López Farré A. Bayer patentó la aspirina. (15/02/2012) Disponible en : [http://www.teinteresa.es/salud/descubrio-aspirina\\_0\\_646737474.html](http://www.teinteresa.es/salud/descubrio-aspirina_0_646737474.html)
5. García A. López J. Sánchez Y. Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. Med. Int. 2000; consultado (25-01-2016) Vol. 24(8). Disponible en: <http://www.medintensiva.org/>
6. Goodman, Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ºed. México: Mc Graw Hill; 1996 Pp: 661- 691.
7. Robbins, Cortan. Patología estructural y funcional. 6ºed. México: Mc Graw Hill; 2000. Pp: 53-93.
8. Bordés R. Martínez M. García E. El proceso inflamatorio. Universidad de Granada Departamento de Enfermería y Fisioterapia Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud. Consultado (25-01-2016). Disponible en : <http://www.uclm.es/ab/enfermeria/revista/numero%204/pinflamatorio4.htm>
9. Brenes F. AINEs y Esteroides. Papel de la ciclooxigenasa en la inflamación. The journal of Rheumatology Supplement 2012; 39 (90); Disponible en: [www.reumacliniccr.com](http://www.reumacliniccr.com)

10. Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico Oncología. Barc. 2005, Vol. 28 (3). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0378-48352005000300006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006)
11. Guyton A., Hall J. Tratado de fisiología médica. 9° ed. España: Interamericana Mc Graw Hill; 1997. Pp: 661-667.
12. Nocicepción del dolor. Consultado: (22-02-2016). Disponible en: <http://elmundoenlinea.com/wp-content/uploads/2015/09/fisiopatolog%C3%ADa-del-dolor.jpg>
13. Álpizar Caballero L. B., Medina Herrera E. E. Fisiopatología de la Fiebre. Rev Cub Med Mil [revista en la Internet]. 1999 Abr [citado 2016 Feb 07]; 28(1): 49-54. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65571999000100008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65571999000100008&lng=es)
14. De la Flor i Brú J. Fiebre. Utilización de analgésicos y antitérmicos. Pediatr integral. Barcelona 2014; XVIII (1): 44-47.
15. Thripati K.D. Farmacología en Odontología. Fundamentos. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008. Pp. 112-118, 335-351.
16. Lehninger. Principios de bioquímica. 5° ed. Barcelona Ediciones Omega S.A. 2009. Pp. 358- 358, 817- 818.
17. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacología. 7° ed. España: Elsevier; 2012 Pp. 103-121, 303-304, 318-326.
18. Raffa R., Rawlss M., Portyansky E., Netter F. Farmacología ilustrada. España: Elsevier Masson; 2008 Pp: 26, 227.
19. Batlouni M. Antiinflamatorios No Esteroideos: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales. Arq Bras. Cardiol 2010; 94 (4): 538-546.
20. Pradilla O. E. Ciclooxygenasa 3: La nueva iso-enzima en la familia. Med. UNAB, 2010, vol. 7, no 21.

21. Pérez A., Delfín O., Cairo M., Robaina J. M. Interrelation of the balance tromboxano A2-prostaciclina and its modification when aspirin is ingested. Rev Cubana Estomatol [serial on the Internet]. 2015 Mar [citado 2016 Feb 04]; 52(1): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072015000100012&lng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072015000100012&lng=en).
22. Golan D., Tashjian A., Armstrong E. Principios de Farmacología. Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico. 3° ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer| Lippincott Williams & Wilkins; 2012. Pp. 740-758.
23. Fernandez J., Zapata E., Santiesteban X., Lescay O., Rosell L. Use and abuse of prostaglandinas. MEDISAN. Santiago, Cuba 2015; 19(1): 113.
24. Katzung B., Masters S., Trevor A. Farmacología básica y clínica. 11°ed. México: Mc Graw Hill; 2010. Pp: 313-329, 621-629.
25. Función de las prostaglandinas en el sistema nervioso.24 Medwave [serial on the Internet]. [2016-feb] 2008 sep; 8(8):e1654. Disponible en : <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/1654>
26. Terán L., Miranda J.M., Galván F. Riesgo cardiovascular derivado de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2008; 46 (3): 287-299.
27. Diccionario de Especialidades farmacéuticas. Ácido acetilsalicílico. 56°ed. México: Thomson PLM; 2010. Pp. 547-549, 4064-4066.
28. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Ácido acetil salicílico. Consultado (04/02/2016). Disponible en: <http://www.pediamecum.es>
29. Rodríguez R. Vademécum Académico de Medicamentos. 6° ed. México: Mc Graw Hill; 2013. Pp. 11-13, 134-135, 190-191, 324-325, 362-364, 412-413.

30. P.R Vademécum. La nueva era de la prescripción médica. Ácido acetilsalicílico. México. (21-02-2016) Disponible en:  
<http://mx.prvademecum.com/droga.php?droga=55>
31. Escudero E. El rincón de la alergia, Antiinflamatorios no esteroideos y asma, una relación posible. Rev. De la Soc. Galega de Patología Respiratoria. 2011, 7(2). Pp: 76-80.
32. Butalia S., Leung A., Ghali W., Rabi D. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: sustematic reviev and meta-analysis. Butalia et al. cardiovascular diabetology 2011, 10(25) Disponible en:  
<http://www.cardiab.com/content/10/1/15>
33. Covarrubias A., González J., Betancour J. El dolor agudo perioperatorio y el paracetamol: una visión basada en evidencia. Rev. Mex. De Anestesiología. Enero-Marzo 2013. Vol. 36. (1). Pp 47-55.
34. Diccionario de Especialidades farmacéuticas. Acetaminofeno. 56°ed. México: Thomson PLM; 2010. Pp. 1402- 1404
35. Botting R, Ayoub S. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 72 (2005) 85–87. Disponible en:  
[www.elsevier.com/locate/plefa](http://www.elsevier.com/locate/plefa)
36. Jozwiak M., Nowak J. Paracetamol mechanism of action, applications and safety concern. Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug Research. Vol. 71 (1) Pp: 11-23, 2014.
37. Janssen J., Saluja S. How much did you take? Reviewing acetaminophen toxicity. Canadian Family Physician April 2015 Vol. 61: Pp. 347-349.
38. Ceballos M, Holguín H, González C, Amariles P. Interacción Warfarina y Acetaminofén. Evaluación para establecer su relevancia clínica. Acta Médica Colombiana Enero-Marzo 2013 Vol. 38(1).

39. Buitrago T., Calderón C., Vallejos A. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. 2014. Vol. 43(1) 173-195.
40. P.R Vademécum. La nueva era de la prescripción médica. Dipirona. México. (25-02-2016) disponible en:  
<http://mx.prvademecum.com/droga.php?droga=1211>
41. Kotter T., Dacosta B., Fassier M., Blazik E., Linde K., Juni P, et al. Metamizole- Associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. PLOS ONE 10(4): e0122918.
42. Durán C., Fernández J., Limeres J. Guía de Prescripción Farmacológica en Odontología. Santiago, 2012. Starplanning.es I.S.B.N.: 978-84-695-5471-5
43. Johnston P., Gilliam M., Palge M., Resse J. Evidence- Based use of indomethacin and ibuprofen in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol 2012. March: 39(1): 11-136.
44. P.R Vademécum. La nueva era de la prescripción médica. Ibuprofeno. México. (27-02-2016) Disponible en:  
<http://mx.prvademecum.com/droga.php?droga=128>
45. División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud Cuadro Básico de Medicamentos Instituto Mexicano del Seguro Social. Número de claves 957. Actualización Septiembre 2015.  
[www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)
46. Oscanoa T., Lizaraso F. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: gastrointestinal and cardiovascular and renal safety. Rev Gastroenterol Perú. 2015; 35(1):63-71.

47. Fava, Adelaida L. Eficacia analgésica de paracetamol y naproxeno sódico post exodoncia simple: ensayo clínico aleatorizado y simple ciego. [Serial on the Internet]. [2016-march] Revista Dental de Chile, 2012, vol. 103(3), Pp: 18-22. Disponible en:  
<http://revistadentaldechile.cl/temas%20noviembre%202012/pdf/paracetamol.pdf>
48. P.R Vademécum. La nueva era de la prescripción médica. Ketorolaco. México. (1-03-2016) Disponible en:  
<http://mx.prvademecum.com/droga.php?droga=243>
49. P.R Vademécum. La nueva era de la prescripción médica. Diclofenaco. México. (3-03-2016) Disponible en:  
<http://mx.prvademecum.com/droga.php?droga=1158>
50. Ramos, Flores J. Analgésicos en odontología: resultados de una encuesta sobre su uso clínico [2016-feb] Revista ADM, 2014, vol. 71, (4) Pp: 171-177. Disponible en:  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2014/od144d.pdf>
51. Altman R., Bosch B., Brune K., Patrignani P., Young C. Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac products using pharmaceutical technology. Drugs (2015) 75: 859-877.
52. Jesam C., Salvatierra A., Schwartz J., Croxatto H. Suppression of follicular rupture with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor: potential for emergency contraception. Human Reproduction 2010, [2016-march] Vol.25(2) Pp: 368–373,  
<http://ec.princeton.edu/news/Meloxicam.pdf>
53. Lagunes A., Peralta M., Rodríguez R., López J., Ibarra E., Murguía C. Características de la prescripción de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en adultos mayores. Gac Méd Méx. 2007 Vol. 143(1). Pp: 5-9.

54. P.R Vademécum. La nueva era de la prescripción médica. Celecoxib. México. (5-03-2016) Disponible en:  
<http://mx.prvademecum.com/droga.php?droga=2840>
55. Clark M., Finkel R., Rey J., Whaten K. Farmacología. 5° edit. España: Lippincott Williams y Wilkins; 2012. Pp: 525-538.
56. Alvariza S., Bentancur C., Eiraldi R., Fagiolino P. Guía de farmacocinética. Universidad de la República. Uruguay 2010. Consultado (12-03-16) Pp: 29-40. Disponible en :  
[http://www.cse.edu.uy/sites/www.cse.edu.uy/files/documentos/CSE\\_alvariza\\_eiraldi\\_bentancur\\_fagiolino.pdf](http://www.cse.edu.uy/sites/www.cse.edu.uy/files/documentos/CSE_alvariza_eiraldi_bentancur_fagiolino.pdf)