



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**USO DE ENZIMAS PROTEOLÍTICAS COMO ALTERNATIVA  
PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN EN  
ODONTOLOGÍA.**

**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:**

**ZELTZIN ALICIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ**

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

**ASESOR: Esp. RICARDO MICHIGAN ITO MEDINA**



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.

Agradezco a Dios por darme la oportunidad de llegar hasta este momento, por darme la fe y las ganas de seguir.

Le doy gracias a mis padres, por lo que han hecho por mí. Gracias por darme la vida, por enseñarme a amar a Dios por su apoyo incondicional, por sus regaños, por sus sí y sus no; por enseñarme a luchar con razón, por su ejemplo, amor y confianza a ustedes que fueron testigos del camino andado para llegar hasta aquí y porque sé que mi sueño es el suyo también. El logro hoy alcanzado es también de ustedes, resultado de sus esfuerzos, sacrificios y el tiempo invertido en mí. Con amor y admiración.

A mis hermanos, por aguantarme en esta etapa, que no fue nada fácil. Porque, sé que siempre voy a contar con su apoyo incondicional en las buenas y en las malas.

A mi sobrino Gio que, en momentos tristes, me robaba una sonrisa con sus travesuras y ocurrencias. A mis abuelos José † y María, por cada uno de sus oraciones y consejos, por su ejemplo de lucha y amor.

A ti amor, por acompañarme a lo largo de esta etapa, por estar siempre a mi lado en la buenas y en las malas, por tu amor, confianza y consejos. Por todas las veces que me escuchaste y me dijiste que no me rindiera.

A mis amigas y compañeros que conocí durante la carrera, por los momentos que vivimos de risas, llanto, estudio, diversión y por cada uno de sus consejos.

A mi tutor C.D. O.F.B Cruz Héctor Magaña Medina y asesor Esp. Ricardo Michigan Ito Medina, por haberme tenido paciencia y el tiempo para asesorarme durante todo el desarrollo de la tesina.  
A Esp. Luz del Carmen González García, por su paciencia, tiempo y apoyo durante el seminario.

A la *Universidad Nacional Autónoma de México*, por permitirme formar parte de esta gran familia y a todos sus profesores que poco a poco ayudaron a mi formación académica

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>7</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>8</b>
<b>CAPÍTULO I. INFLAMACIÓN</b>	<b>9</b>
1.1. Definición	9
1.2. Clasificación	10
1.3. Fisiopatología	10
<b>CAPÍTULO II. DOLOR</b>	<b>14</b>
2.1. Definición	14
2.2. Clasificación	14
2.3. Fisiopatología.	15
<b>CAPÍTULO III. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE) DE USO ODONTOLÓGICO</b>	<b>18</b>
3.1. Clasificación	18
3.2. Mecanismos de acción	19
3.3. Farmacocinética	20
3.4. Usos terapéuticos	21
3.5. Efectos adversos	22
3.6. AINE más utilizados en Odontología	22
<b>CAPÍTULO IV. ENZIMAS</b>	<b>27</b>
4.1. Definición	27
4.2. Estructura y características	27
4.3. Enzimas proteolíticas	30
4.3.1 Clasificación	31

<b>CAPÍTULO V. ENZIMAS PROTEOLÍTICAS CON EFECTO ANTIINFLAMATORIO</b> .....	<b>32</b>
5.1. Clasificación .....	32
5.2. Usos terapéuticos .....	33
5.3. Mecanismo de acción .....	33
5.4. Indicaciones .....	33
5.6. Contraindicaciones .....	34
5.5. Tripsina y Quimotripsina.....	34
5.6. Papaína .....	35
5.7. Bromelina.....	36
5.8. Estreptoquinasa y Estreptodornasa .....	37
5.9. Serratiopeptidasa .....	39
<b>CAPÍTULO VI. COMPARACIÓN DE LA EFICACIA ENTRE AINE Y ENZIMAS PROTEOLÍTICAS.</b> .....	<b>42</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>46</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>47</b>

## INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica el cirujano dentista enfrenta diversas situaciones y en muchos casos su intervención puede generar inflamación y dolor.

El proceso inflamatorio es necesario para que se produzca la cicatrización de un tejido dañado, pero a menudo la inflamación excesiva produce intenso dolor al paciente.

Hasta ahora, los medicamentos más comúnmente usados son los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE), estos fármacos bloquean la síntesis de prostaglandinas al inhibir las isoformas de la ciclooxigenasa (COX). Lo que puede generar efectos indeseables, por lo cual, el uso de nuevos fármacos a base de enzimas, serían una alternativa para el tratamiento de la inflamación, ya que las enzimas regulan los procesos celulares y tisulares del cuerpo humano.

En la industria farmacéutica han descubierto que las enzimas proteolíticas, tienen un enfoque terapéutico y son eficaces como antiinflamatorios y se considera que pueden ser mejor tolerados.

## **OBJETIVO**

Determinar si las enzimas proteolíticas pueden ser una alternativa en el tratamiento de la inflamación en odontología.

## ANTECEDENTES

Las enzimas se emplearon por primera vez como antiinflamatorios en la medicina moderna durante los años 50, posteriormente se descubre en los E.U. que la tripsina por vía intravenosa podía aliviar la inflamación causada por la artritis reumatoide y más tarde se emplearían inyecciones intramusculares.

En 1957, los japoneses empezaron a emplear la serratiopeptidasa para disminuir la inflamación y en 1960, investigadores de los E.U. emplearon de manera exitosas las enzimas; tripsina, quimotripsina y bromelina, como agentes antiinflamatorios por vía oral.

Cuando los antiinflamatorios no esteroideos comenzaron a aparecer en el mercado en 1960, el interés por las enzimas proteolíticas se redujo drásticamente.

Hubo muy poca investigación sobre las enzimas en los años 1970 y 1980. En la década de 1990, algunos científicos empezaron a retomar la investigación sobre las enzimas proteolíticas. Los investigadores japoneses y europeos compararon varias enzimas entre ellas la serratiopeptidasa, la cual fue más efectiva para reducir la respuesta inflamatoria. Uno de los defensores de esta enzima fue el médico alemán, el Dr. Hans Nieper.<sup>1,2</sup>

# CAPÍTULO I. INFLAMACIÓN

## 1.1. Definición

La inflamación es una respuesta protectora destinada a eliminar tanto la causa inicial de la lesión celular como las células y los tejidos necróticos debido a la agresión. <sup>3</sup>

Las causas que provocan una respuesta inflamatoria puede ser de tipo físico, químico, biológico, vascular y reacción de cuerpo extraño.<sup>4</sup>

La respuesta inflamatoria se manifiesta en forma local y sistémica. Las manifestaciones locales se acompañan de los conocidos: “signos cardinales” *dolor, calor, rubor, tumor y pérdida de la función*. Las manifestaciones sistémicas principales son fiebre, pérdida de peso y somnolencia. <sup>3,4</sup>

Los elementos principales que participan en este proceso. (Tabla 1)

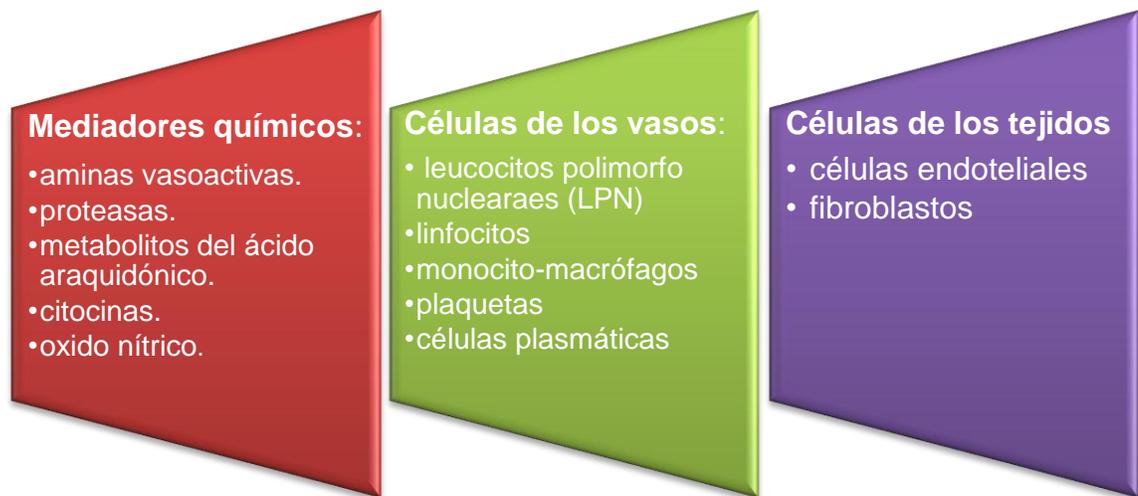


Tabla 1 Cambios microscópicos en la inflamación. <sup>3</sup>

Se caracteriza por la producción de mediadores inflamatorios y el desplazamiento de líquido y leucocitos del sistema vascular a los tejidos extravasculares.<sup>3</sup>

## 1.2 Clasificación

Según la capacidad del huésped y la duración de la respuesta, la inflamación puede clasificarse en:

- *Inflamación aguda*: es de corta duración (dura menos de dos semanas) y representa la reacción temprana del cuerpo. Se caracteriza por el exudado de fluido y componentes de plasma, migración de leucocitos, de manera predominante neutrófilos.<sup>5,6</sup>
- *Inflamación crónica*: tiene una duración mayor de días a años, y se asocia con presencia de linfocitos y macrófagos, proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis y necrosis del tejido.<sup>6</sup>

## 1.3 Fisiopatología

En la inflamación aguda existen dos etapas:

- *Vascular*: caracterizada por el aumento del flujo sanguíneo (vasodilatación) y cambios estructurales (aumento de la permeabilidad vascular) que hacen posible la salida de proteínas de la circulación.
- *Celular*: migración de leucocitos al área de lesión.<sup>5</sup>

El objetivo que tiene la llegada de estas células al foco inflamatorio es fagocitar al agente agresor, como también los restos de tejidos dañados, cumpliendo así una función defensiva.<sup>3</sup>

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

- Marginación y adhesión
- Transmigración
- Quimiotaxis
- Fagocitosis

En donde, los mediadores de la inflamación son:

- *Derivados del plasma*; que se sintetizan en el hígado, incluyendo las proteínas de fase aguda y factores de coagulación, que se activan mediante un proceso de factores proteolíticos.
- *Derivados de las células*; plaquetas, neutrófilos, monocitos y mastocitos.<sup>3,5</sup>

Y las aminas vasoactivas que provienen de aminoácidos histidina y triptamina juegan un papel importante;

- *La histamina* que proviene de la histidina se almacena en los gránulos de los mastocitos, basófilos y plaquetas, es un vasodilatador que relaja las fibras musculares lisas. Se sintetiza en el endotelio y se libera en lesiones de tipo físico, frío y calor.<sup>3</sup>
- *La serotonina* que proviene de la triptamina se activa por el factor activador de plaquetas (PAF), derivados de los mastocitos. Produce aumento de la permeabilidad vascular e induce vasodilatación.<sup>3,5</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>3,7</sup>

## **Metabolitos del ácido araquidónico**

El ácido araquidónico (AA) se encuentra en los fosfolípidos de la membrana celular, es liberado por la acción de las fosfolipasas a través de estímulos mecánicos, químicos y físicos.

Los metabolitos del AA denominados *eicosanoides* son metabolizados mediante dos vías:

- *La vía de la ciclooxigenasa*: que culmina con la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.
- *La vía de la lipooxigenasa*: que termina en la síntesis de leucotrienos donde predominan los neutrófilos.

Las prostaglandinas (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> Y PGI<sub>2</sub>) causan inflamación y potencializan los efectos de la histamina.

El tromboxano A<sub>2</sub>, se encuentra en las plaquetas y promueve la agregación plaquetaria y la vasoconstricción.

Los leucotrienos producen la contracción del músculo liso y por lo tanto, vasoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular .<sup>3,5,6</sup> (Figura 1)

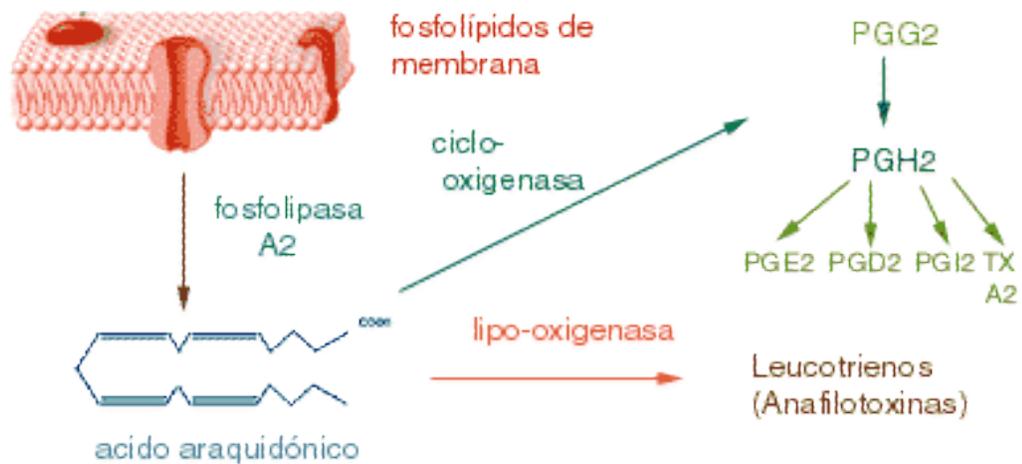


Figura 1 Metabolitos del ácido araquidónico.<sup>8</sup>

## CAPÍTULO II. DOLOR

### 2.1. Definición

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, lo define como una experiencia *sensorial y emocional desagradable, asociada al daño real o potencial de un tejido* y constituye un mecanismo de protección que aparece siempre que cualquier tejido resulte dañado, haciendo que el individuo reaccione apartándose del estímulo doloroso.<sup>10, 13</sup>

### 2.2. Clasificación

El dolor se puede clasificar por su duración, patogenia y localización:

Según su duración

- *Aguda*: consiste en cuestión de segundos después de haber aplicado el estímulo.
- *Crónico*: este tipo de dolor suele ir asociado a una destrucción tisular, capaz de proporcionar sufrimiento al paciente y puede darse en piel, tejidos y órganos profundos.<sup>13</sup>

Según su patogenia

- *Neuropático*: Es producido por estímulo directo al sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesia y disestesia, hiperalgesia e hiperestesia.
- *Nocioceptivo*: Este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral.<sup>11</sup>

Según la localización

- *Somático*: Se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, tejido, musculoesquelético, vasos, etc). Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos.
- *Visceral*: Dolor asociado a lesión o estímulo nocivo sobre estructuras viscerales, que tiene un gran efecto sobre el sistema nervioso autónomo. El dolor es continuo y profundo.<sup>10,11</sup>

### **2.3. Fisiopatología.**

Entre el sitio del tejido dañado y la percepción de dicho daño, entra en acción una serie compleja de hechos electromecánicos que colectivamente se denominan *nocicepción* que significa (*sensación de dolor*).<sup>5, 11</sup>

Comprende cuatro procesos neurofisiológicos:

- *Transducción*: los receptores del dolor, localizados en estructuras somáticas y viscerales, liberan bradicinina, potasio, prostaglandinas, histaminas, leucotrienos, serotonina y sustancia P, como respuesta a estímulos térmicos, químicos o mecánicos, lo que resulta en activación o sensibilización del nociceptor y el potencial de acción se trasmite a lo largo de las fibras nerviosas aferentes hacia la médula espinal.
- *Transmisión*: se lleva a cabo en las fibras nerviosas aferentes A $\delta$  y C. las fibras A $\delta$  son de diámetro mayor, están mielinizadas, se caracterizan por su transmisión rápida y por especializarse en el dolor localizado. Las fibras C, de transmisión lenta son amielínicas, de diámetro reducido, transmiten el dolor sordo, de localización pobre. Ambas provocan liberación de neurotransmisores como la sustancia P, glutamato y calcitonina.

La interacción de neurotransmisores y neuroreceptores explica la serie de eventos que se llevan a cabo para que el dolor se manifieste, este proceso asciende al cerebro a través del tracto espinotalámico.<sup>9</sup> (Figura 2)

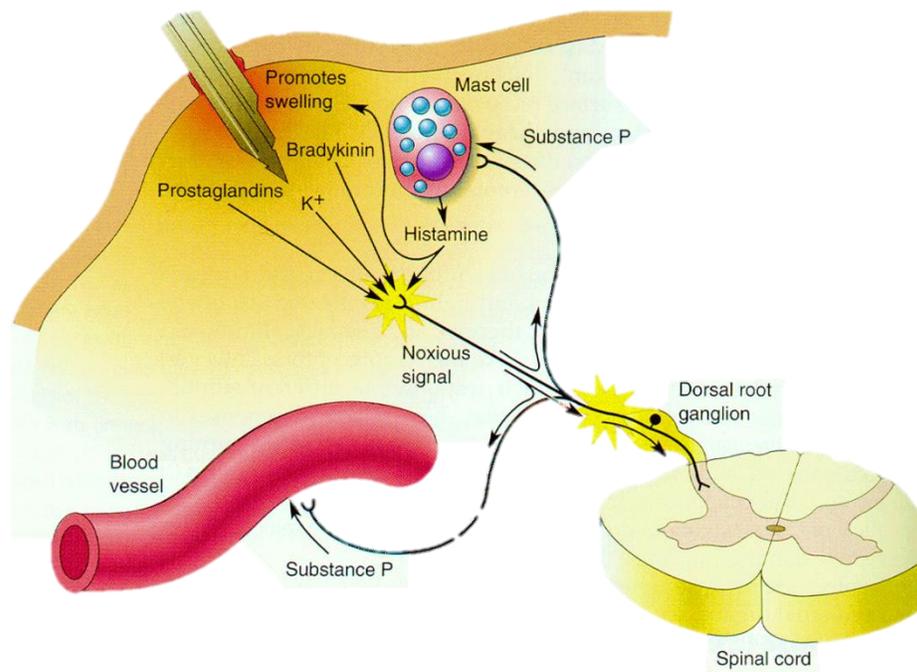


Figura 2 Mediadores químicos periféricos del dolor.<sup>12</sup>

- *Percepción:* la experiencia dolorosa se hace consciente en las estructuras corticales. El cerebro acomoda un número limitado de señales dolorosas, y son las funciones cognitivas y la conducta quienes se encargan de modificar la respuesta.

- **Modulación:** el organismo lleva a cabo una serie de procesos complejos para regular el dolor, entre ellos se encuentra el sistema endógeno opiode, que forma parte del sistema nervioso central y controla la actividad de otros sistemas de neurotransmisión. Se compone de una serie de neurotransmisores: *encefalinas*, *dinorfinas* y *beta endorfinas* cuya función es enviar el mensaje químico a las neuronas para indicarles que deben hacer, y sus receptores que son de tres tipos  $\mu$  (mu),  $\delta$  (delta) y  $\kappa$  (kappa), se localizan en el sistema nervioso central y se unen a los receptores opiáceos modulando el impulso nervioso para llevar a cabo diferentes funciones.<sup>7</sup> (Figura 3)

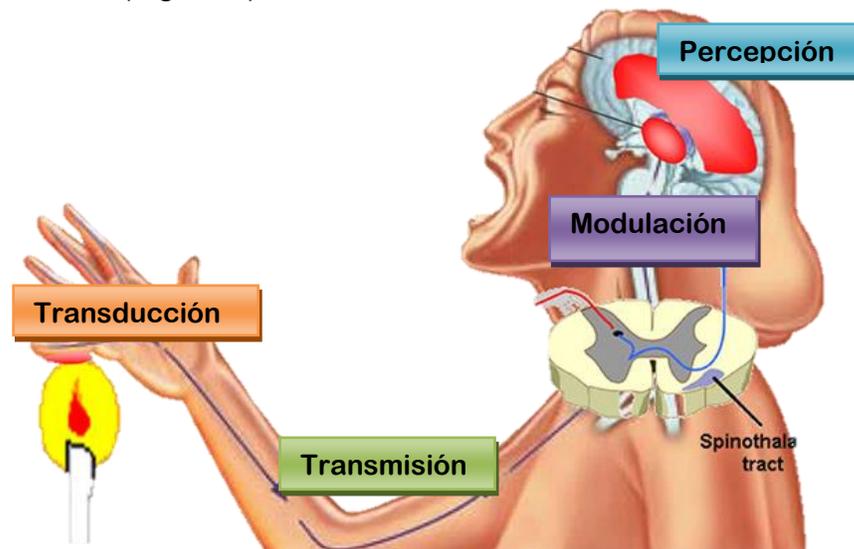


Figura 3 Nocicepción del dolor.<sup>14</sup>

### CAPÍTULO III. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE) DE USO ODONTOLÓGICO

Son un grupo heterogéneo de compuestos, frecuentemente no relacionados químicamente, la mayoría son ácidos orgánicos que comparten propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, así como efectos antiagregantes plaquetarios y uricosúricos en diferente proporción.<sup>9</sup>

#### 3.1. Clasificación

Con respecto a su mecanismo de acción se pueden clasificar de acuerdo a su capacidad para inhibir a las ciclooxigenasas.<sup>15</sup> (Tabla 2 y 3)

Salicilatos	Ácido acetilsalicílico (AAS)	
Derivados de para-aminofenol	Paracetamol	
Derivados de pirazolonas	Metamizol, fenilbutazona, oxifenbutazona.	
Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno,	
Derivados del ácido acético	Indolacéticos	Indometacina, oximetacina
	Pirrolacético	Tolmentina, sulindaco, Ketorolaco
	Fenilacético	Diclofenaco
	Naftilacético	Nabumetona

*Tabla 2 Inhibidores no selectivos de COX.<sup>9</sup>*

Oxicam	Meloxicam
Sulfoanilida	Nimesulide
Indolacéticos	Etodalco
Coxibs	Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib, lumiracoxib

*Tabla 3 Inhibidores selectivos de la COX2. <sup>9</sup>*

### **3.2. Mecanismos de acción**

Los AINE bloquean la síntesis de prostaglandinas, al inhibir las isoformas de las ciclooxigenasa (COX1 y COX2), responsables de la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas y tromboxanos. La estructura y las actividades de estas son notoriamente similares.

La inhibición de COX1 reduce la formación de prostaglandinas (PG) que participan en procesos, como la síntesis de tromboxanos A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), lo cual produce alteraciones de la función plaquetaria y aumento de sangrado. Participa también en la síntesis de PGI<sub>2</sub> que tienen actividad en la función plaquetaria en las PGF<sub>2</sub> $\alpha$  y PGE<sub>2</sub>, potentes agentes uterotrópicos de prostaciclina, que interviene en la formación de la secreción mucoprotectora gástrica y la función renal mediada por las prostaglandinas .<sup>9</sup> (Figura 4)

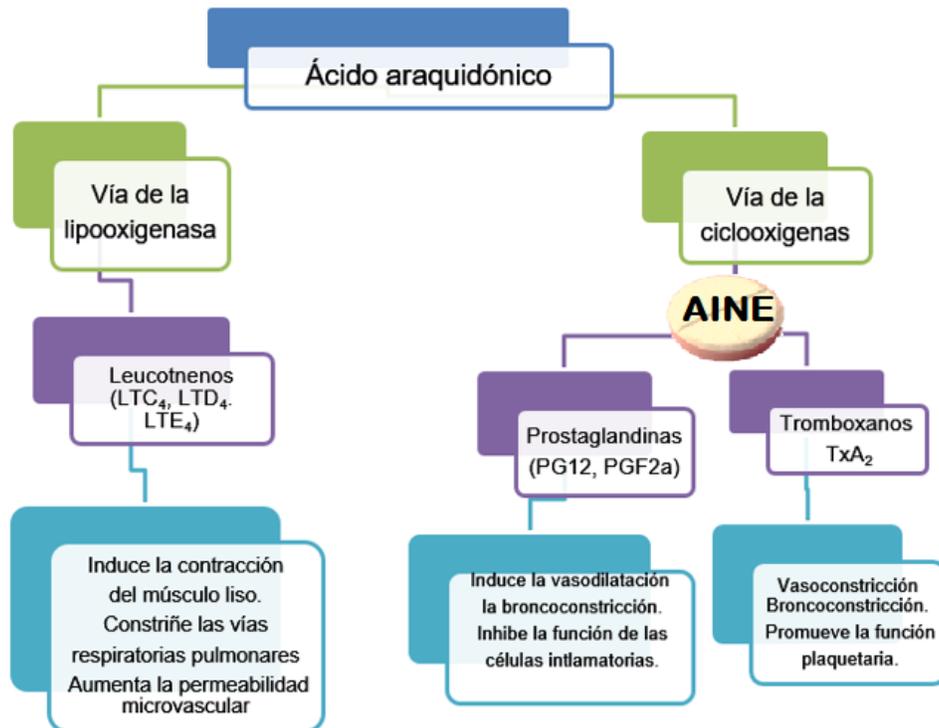


Figura 4 Sitio de acción de los AINE.<sup>5</sup>

La COX2 es regulada por citocinas, mitógenos y glucocorticoides. Tiene un importante papel en el control de procesos fisiológicos y patológicos caracterizados por su aumento.

La inhibición selectiva de esta ciclooxigenasa preserva la función de la COX1 y elimina la inflamación. El uso de inhibidores de COX2 reduce las reacciones adversas de los AINE y pueden tener un uso potencial en enfermedades neurodigestivas, en las que la COX2 se sobre expresa mediante actividad sináptica, cascada inflamatoria tiene repercusión en procesos de isquemia.<sup>9</sup>

### 3.3. Farmacocinética

La absorción de los AINE en general es rápida (de minutos a horas). La mayoría se absorbe por vía oral.

La distribución es sistémica a todos los tejidos y líquidos corporales. Los salicilatos pasan a tejidos por procesos pasivos y algunos pueden cruzar la barrera placentaria fácilmente.

La mayoría de los analgésicos se metabolizan en el hígado, por procesos de oxidación, carboxilación, hidroxilación y unión a glucurónidos. Algunos metabolitos son activos. Su eliminación es preferentemente renal, con vida media variable.<sup>9</sup>

### **3.4. Usos terapéuticos**

Los tres tipos principales de efectos terapéuticos son:

- *Efecto antiinflamatorio*: reducen principalmente los componentes de las respuestas inflamatorias e inmunitarias en las que las prostaglandinas son sintetizadas en su mayoría por la COX2, provocando vasodilatación, edema y dolor.
- *Efecto analgésico*: se han identificado dos lugares de acción. La primera, en tejidos periféricos donde producen una disminución en la síntesis de las prostaglandinas que sensibilizan a los nociceptores y la segunda en procesos asociados a una mayor síntesis de prostaglandinas.
- *Efecto antipirético*: gracias a su efecto de inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo durante la reacción inflamatoria, las endotoxinas bacterianas provocan la liberación de un pirógeno a partir de los macrófagos (IL-1), que estimula la generación, en el hipotálamo, de prostaglandinas del tipo E (PGE) y éstas, a su vez, causan la elevación del punto de ajuste para la temperatura.<sup>15,16</sup>

### 3.5. Efectos adversos

Las reacciones adversas que comparten los AINE son:

- La intolerancia gastrointestinal y la tendencia a la ulceración,
- El bloqueo de la agregación plaquetaria (por la inhibición de la síntesis de tromboxanos),
- Reducción de la motilidad uterina (gestación prolongada).
- Inhibición de la función renal mediada por prostaglandinas (atribuido a la disminución de flujo sanguíneo y a la tasa de filtración glomerular).
- Reacciones de hipersensibilidad.<sup>15,16</sup>

### 3.6. AINE más utilizados en Odontología

Los AINE, de mayor uso en odontología son los siguientes:<sup>9</sup>

- Paracetamol (acetaminofén)
- Ibuprofeno
- Metamizol
- Diclofenaco
- Ketorolaco
- Celecoxib

#### 3.6.1. Paracetamol

Fármaco eficaz como analgésico y antipirético, sin propiedades antiinflamatorias, es seguro y bien tolerado.<sup>9</sup> (Figura 5)

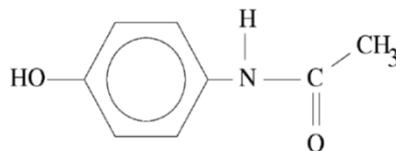


Figura 5 Estructura química del paracetamol.<sup>13</sup>

Inhibe la síntesis de prostaglandinas en el SNC y en la periferia lo que interrumpe el impulso doloroso. Su efecto antipirético se debe a la inhibición del centro hipotalámico que regula la temperatura.

Es rara la toxicidad hepática (leucopenia y trombocitopenia). La reacción adversa medicamentosa más importante es necrosis hepática grave.<sup>9</sup>

### 3.6.2. Ibuprofeno

Es un derivado del ácido propiónico cuyos usos más importantes son como antiinflamatorio y para el dolor leve a moderado, aunque se administra también para tratar la fiebre, dismenorrea y osteoartritis.<sup>9</sup> (Figura 6)

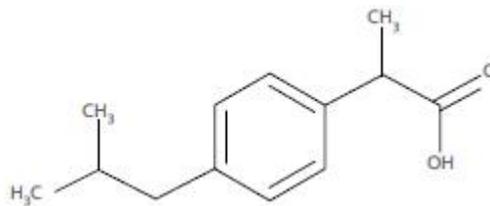


Figura 6 Estructura química del ibuprofeno.<sup>16</sup>

Producen menos lesión gástrica que los salicilatos y la indometacina. Su mecanismo de acción consiste en inhibir reversiblemente tanto a la COX1 como a la COX2.

En la relación a su mecanismo antiinflamatorio inhibe la quimiotaxis, altera la actividad linfocítica, reduce la activación y la agregación de los neutrófilos e inhibe los niveles de citocinas proinflamatorias.<sup>9</sup>

### 3.6.3. Metamizol

Se usa como antipirético y analgésico y además posee un efecto relajante sobre la fibra muscular lisa, por lo que resulta útil en dolores de tipo cólico. Lesiona menos la mucosa gástrica y no produce hemorragias ya que la

inhibición de la COX es competitiva no irreversible como la producida por el ácido acetilsalicílico.<sup>9</sup> (Figura 7)

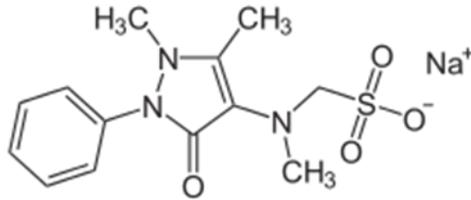


Figura 7 Estructura química del Metamizol.<sup>16</sup>

#### 3.6.4. Diclofenaco

Pertenece al grupo del ácido acético, posee una potencia similar al ibuprofeno y a los demás derivados del ácido propiónico; es uricosúrico e interfiere en menor grado en la agregación plaquetaria. Tiene preferencia por la inhibición de la COX2. <sup>9</sup> (Figura 8)

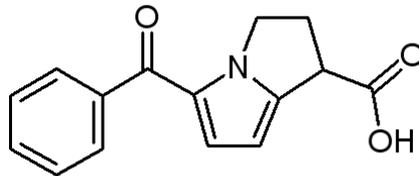


Figura 8 Estructura química del diclofenaco.<sup>16</sup>

Se utiliza como antiinflamatorio y analgésico en procesos postoperatorios, en artritis, artrosis, tendinitis y bursitis.<sup>9</sup>

### 3.6.5. Ketorolaco

Pertenece a la familia de los derivados heterocíclicos del ácido acético (pirrolacético).<sup>9</sup> (Figura 9)

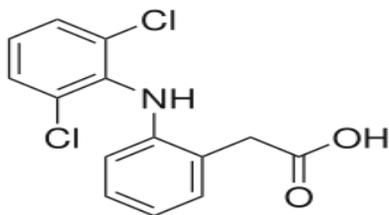


Figura 9 Estructura química del ketorolaco.<sup>12</sup>

Inhibe con mayor potencia la COX1 lo que resulta en una fuerte acción analgésica; por lo demás, comparte las mismas acciones de los AINE.

Indicado para el dolor moderado a severo; se recomienda el uso a corto plazo (no más de cinco días).

Contraindicado en pacientes con antecedentes de sangrado intestinal, úlcera péptica o gástrica, insuficiencia renal, en profilaxis previa a cirugía mayor, en hemorragias cerebrovasculares o enfermedades con alto riesgo al sangrado.<sup>9</sup>

### 3.6.6. Celecoxib

Fue introducido en 1998, es un inhibidor de COX2. Carece de importantes efectos gastrointestinales debido a que no actúa sobre COX1.<sup>9</sup> (Figura 10)

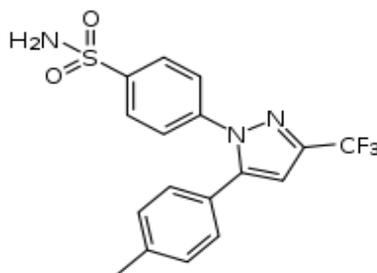


Figura 10 Estructura química de celecoxib.<sup>16</sup>

No afecta la agregación plaquetaria ya que estos son propios de la COX1, sin embargo, posee riesgos cardiovasculares.

Ha mostrado un aumento en la incidencia de fenómenos tromboembólicos, infarto de miocardio e ictus, y una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca e hipertensión.<sup>9</sup>

## CAPÍTULO IV. ENZIMAS

### 4.1. Definición

Las enzimas son proteínas catalizadoras. Un catalizador es una sustancia que acelera una reacción química hasta disminuir la energía de activación, pero no se altera de forma permanente por la reacción.

Algunas enzimas no requieren para su actividad más grupos químicos que sus propios residuos aminoácidos. Otros requieren componentes químicos adicionales llamados *cofactores*, que son iones inorgánicos como  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  o  $\text{Zn}^{2+}$  o una molécula orgánica compleja llamada *coenzima* y que actúan como transportadores transitorios y la mayoría son derivados de las vitaminas.

El componente proteínico de una enzima que carece de un cofactor esencial se denomina *apoenzima*. Las enzimas intactas con sus cofactores unidos se denominan *holoenzimas*.

Algunas enzimas son modificadas covalentemente por fosforilación, glucosilación y otros procesos, interviniendo en la regulación de la actividad enzimática.<sup>17,18</sup>

### 4.2. Estructura y características

Son proteínas globulares formadas por una o varias cadenas polipeptídicas plegadas las cuales crean una “hondonada” donde encaja el sustrato y tiene lugar la reacción.

Esta zona de la enzima se denomina centro activo y sólo unos pocos aminoácidos están implicados en él.<sup>17</sup> (Figura 11)

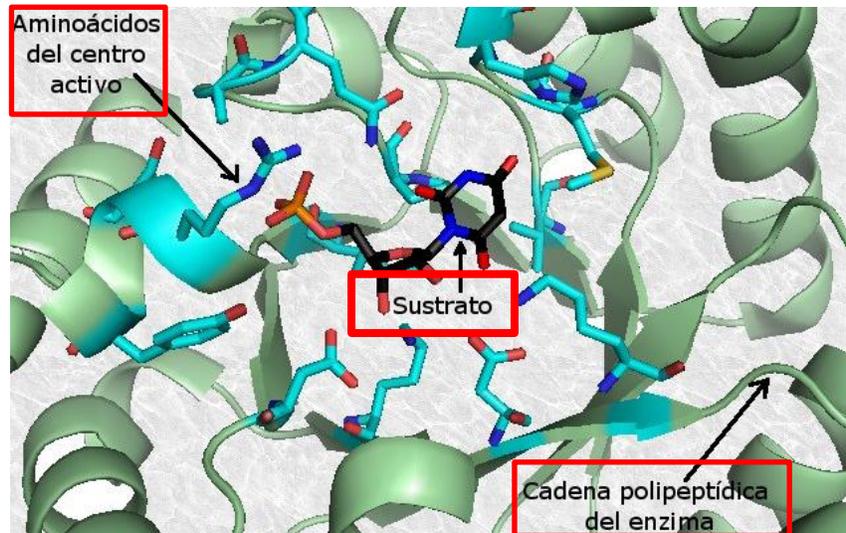
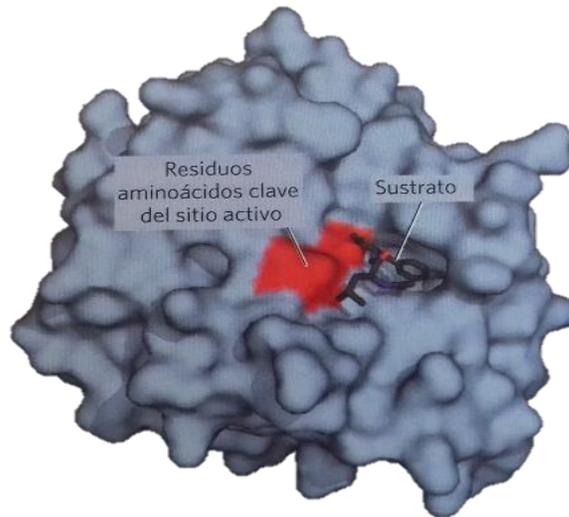


Figura 11 Estructura de la enzima.<sup>19</sup>

Algunas propiedades generales de las enzimas son las siguientes:

- Aumentan la velocidad de reacción.
- Obedecen las leyes de la termodinámica.
- Catalizan las reacciones directas y las inversas de las reacciones reversibles.
- Son controladas mediante mecanismos regulatorios.
- Rara vez forman productos secundarios.

Las enzimas catalizan la conversión de uno o más compuestos (*sustratos*) hacia uno o más compuestos diferentes (*productos*). Esta reacción tiene lugar dentro de una bolsa de la enzima denominada sitio activo. La superficie del sitio activo de la enzima está revestida con residuos de aminoácidos con grupos sustituyentes que se unen al sustrato y catalizan su transformación química.<sup>17, 18</sup> (Figura 12)



*Figura 12 Fijación de un sustrato al sitio activo de una enzima.<sup>17</sup>*

El complejo enzima-sustrato es de importancia en la acción de las enzimas y se caracteriza por la formación de un complejo que representa el estado de transición:



Donde **E** representa la enzima, **S** el sustrato (molécula sobre la que la enzima ejerce su acción catalítica), **ES** el complejo transitorio enzima-sustrato y **P** los productos de la reacción.

El sustrato se une a la enzima a través de numerosas interacciones débiles tales como puentes de hidrógeno, uniones electrostáticas, hidrofóbicas, o de van der Waals, en un lugar específico del centro activo. Este centro es una pequeña porción de la enzima, constituido por una serie de aminoácidos que interaccionan con el sustrato.<sup>17,18</sup> (Figura13)

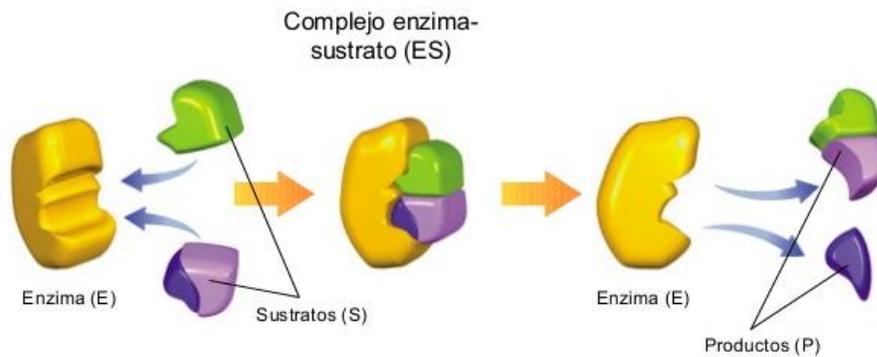


Figura13 Formación del complejo enzima-sustrato.<sup>19</sup>

### 4.3. Enzimas proteolíticas

Las enzimas proteolíticas forman parte del grupo de las hidrolasas, también llamadas peptidasas, proteasas o proteinasas. Estas enzimas se caracterizan por catalizar la degradación de proteínas (proteólisis) mediante la adición de una molécula de agua en los enlaces peptídicos.<sup>20,21, 22</sup> (Figura 14)

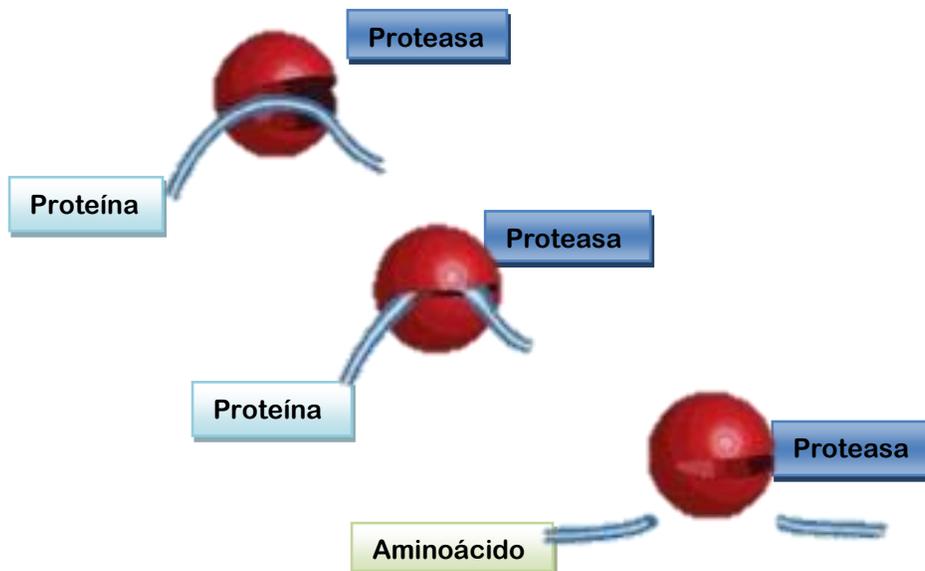


Figura 14 Las enzimas proteolíticas catalizan la degradación de proteínas, fragmentando una cadena polipeptídica. Obteniendo residuos de aminoácidos.<sup>22</sup>

### 4.3.1 Clasificación

Según la ubicación de los enlaces hidrolizados, las peptidasas a su vez se dividen en dos grandes grupos:

- Endopeptidasas: rompen uniones peptídicas en distintos puntos del interior de la proteína.
- Exopeptidasas: remueven uno o más aminoácidos desde los extremos carboxilo o amino.

Y algunas endopeptidasas de interés por sus propiedades antiinflamatorias son:

- *Endopeptidasas serínicas:*  
Son enzimas que rompen enlaces peptídicos en las proteínas en la que el aminoácido serina juega un papel clave en el sitio activo de la enzima. Pertenecen a este grupo la tripsina y quimotripsina.<sup>21,24</sup>
- *Endopeptidasas cisteínicas*  
Presentan gran similitud en el mecanismo catalítico con las serínicas, en razón de que en ambos grupos la enzima y el sustrato forman un complejo covalente debido a que el nucleófilo es parte de un aminoácido. Dentro de este grupo pertenecen la *papaína* y *bromelina*.<sup>20,22</sup>

## CAPÍTULO V. ENZIMAS PROTEOLÍTICAS CON EFECTO ANTIINFLAMATORIO

En este capítulo se hace una revisión de algunas enzimas que han sido empleadas en la medicina por sus propiedades antiinflamatorias y describiremos su mecanismo de acción, indicaciones terapéuticas, ventajas y desventajas.

### 5.1. Clasificación

Se clasifican de acuerdo a su origen. <sup>25</sup> (Tabla 4)

Origen	Fuente	Nombre de la enzima
Animal	Páncreas Vacuno	Tripsina
		Quimotripsina
Vegetal	<i>Carica papaya</i>	Papaína
	<i>Ananas comosus</i>	Bromelina
Bacteriano	Cepas de <i>Streptococos</i>	Streptoquinasa Streptodornasa
	<i>Serratia</i> (cepa E-15).	Serratiopeptidasa

*Tabla 4 Clasificación de las enzimas antiinflamatorias.*

## 5.2. Usos terapéuticos

Se han realizado estudios guiados a través de diferentes modelos farmacológicos tanto “*in vivo*” como “*in vitro*”, con la finalidad de evaluar sus propiedades terapéuticas como: <sup>23,29</sup>

- Antiedematosos
- Antiinflamatorios
- Antitrombóticos
- Actividades fibrinolíticas.

Y debido a su baja toxicidad han resultado ser opciones seguras para el control de las enfermedades inflamatorias.<sup>30</sup>

## 5.3. Mecanismo de acción

Las enzimas inhiben el proceso inflamatorio probablemente al degradar a las proteínas plasmáticas que invaden el espacio intersticial, favoreciendo que éstas se eliminen por el sistema linfático o sanguíneo.

También inhiben mediadores de la inflamación como la bradicinina y actúan provocando la lisis de fibrina. De esta manera se restituye la microcirculación y el edema se reduce, disminuyen la presencia de estos elementos en la zona lesionada y, por lo tanto, desinflan.<sup>6,25,26</sup>

## 5.4. Indicaciones

- Se emplean cuando la inflamación impide alguna función y ocasiona malestar.
- Al administrarlo junto con un antibiótico se ha demostrado un aumento de la concentración en el sitio a tratar. <sup>6,25, 26, 33</sup>

## 5.6. Contraindicaciones

No se recomienda su uso en inflamación ocasionadas por infecciones, debido que el antiinflamatorio licuará el exudado purulento favoreciendo su diseminación.<sup>6,25, 26, 33</sup>

No usar con anticoagulantes (heparina y warfarina), ya que puede haber un incremento del riesgo de sangrado

## 5.5. Tripsina y Quimotripsina

Son endopeptidasas serínicas que han sido estudiadas desde 1950. Son enzimas normalmente segregadas en el jugo pancreático, sintetizadas en forma inactiva como zimógeno. En la clínica se emplean las de origen vacuno.

Se presentan como un polvo blanco o blanco amarillento, que se obtiene por purificación y cristalización.<sup>24</sup> (Figura 15)

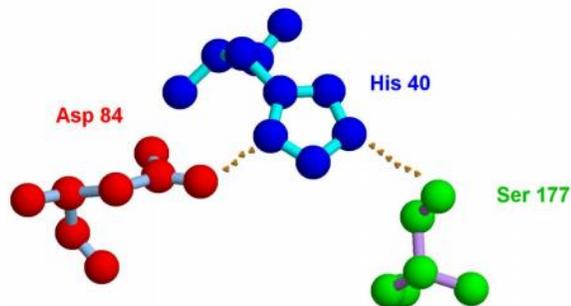


Figura 15 Tripsina del páncreas bovino.<sup>25</sup>

Poseen múltiples aplicaciones clínicas y biotecnológicas:

- Tratamiento de heridas
- Tratamiento de inflamación
- Tratamiento de edema
- Tratamiento de bronquitis crónica

Luego de su administración y una vez absorbidas, se unen a las antiproteasas ( $\alpha$ -1-antitripsina y  $\alpha$ -2-macroglobulina), con esto se evita que el sistema inmune del paciente las reconozca como antígenos, sin que esto signifique que se inhiba la actividad enzimática.

Para inhibir la reacción inflamatoria excesiva, las enzimas parecen contribuir a la degradación de las proteínas plasmáticas que invaden el espacio intersticial durante el proceso inflamatorio agudo, facilitando su eliminación por el sistema linfático o sanguíneo. Así mismo, participan en la eliminación de mediadores de la inflamación, como la bradisinina, gracias a que la despolimerizan.

Por último, parece ser que las enzimas ayudan a degradar y eliminar la red de fibrina formada en el sitio de la inflamación.

Las enzimas absorbidas son eliminadas vía hepática o por el sistema fagocítico.<sup>24, 25</sup>

### **5.6. Papaína**

Es una enzima proteolítica, considerada como endopeptidasa cisteínica, proveniente de la desecación y purificación del jugo del fruto verde de la *Carica papaya*. Se presenta como polvo blanco grisáceo, marrón claro o rojizo, poco soluble en agua e insoluble en alcohol o éter.<sup>24</sup> (Figura 16)



Figura 16 Fruto de la *Carica papaya*.<sup>25</sup>

*Carica papaya* es una planta medicinal originaria del centro de América, que tiende a extenderse a diferentes partes del mundo, incluyendo África y Nigeria

La enzima se absorbe por el intestino, siendo la vía oral las más utilizada. Libera en la pared intestinal un activador de la profibrinolisisina plasmática (plasminógeno), que al transformarla en fibrinolisisina (plasmina) ejerce su acción sobre la fibrina del foco inflamatorio.<sup>25, 26</sup>

No se ha observado efecto secundario alguno de carácter sistémico. La papaína no modifica el tiempo de protrombina.<sup>26</sup>

### **5.7. Bromelina**

La Bromelina es una endopeptidasa cisteínica, que se obtiene del tallo de la planta de la piña *Anana comosus*. Se presenta como un polvo ligeramente soluble en agua e insoluble en alcohol.<sup>27,28</sup> (Figura 17)



*Figura 17 Fruta de la piña.*<sup>32</sup>

La bromelina, ha sido aislada de órganos de plantas de la familia *Bromeliaceae*. Se extrajo por primera vez del jugo de la piña a finales del siglo XIX.<sup>28,29,30</sup>

Bloquea a los mediadores del dolor, como la bradicinina y también se ha demostrado que es un agente fibrinolítico que degrada la fibrina lo que, promueve la reabsorción del edema y reduce el tiempo de curación después del trauma o procedimientos quirúrgicos.

Inhibe la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias, en particular la PGE<sub>2</sub>.<sup>31,32, 33</sup>

### **5.8. Estreptoquinasa y Estreptodornasa**

Son enzimas de origen bacteriano extraídas de cultivos de cepas de *Streptococo* β-hemolítico.

- *Estreptoquinasa*: es una endopeptidasa, su acción consiste en activar a la profibrinolisina o plasminógeno de los depósitos de fibrina (plasminógeno intrínseco) y en menor medida activa la profibrinolisina de los líquidos orgánicos (plasminógeno extrínseco). La fibrinolisina así formada produce la digestión de fibrina.
- *Estreptodornasa*: es una desoxirribonucleasa, actúa sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN) o sobre las desoxirriboproteínas, que son proteínas compuestas que tiene el ADN como núcleo prostético. Produce la despolarización y consigue la disminución de la viscosidad.<sup>25, 26,</sup>

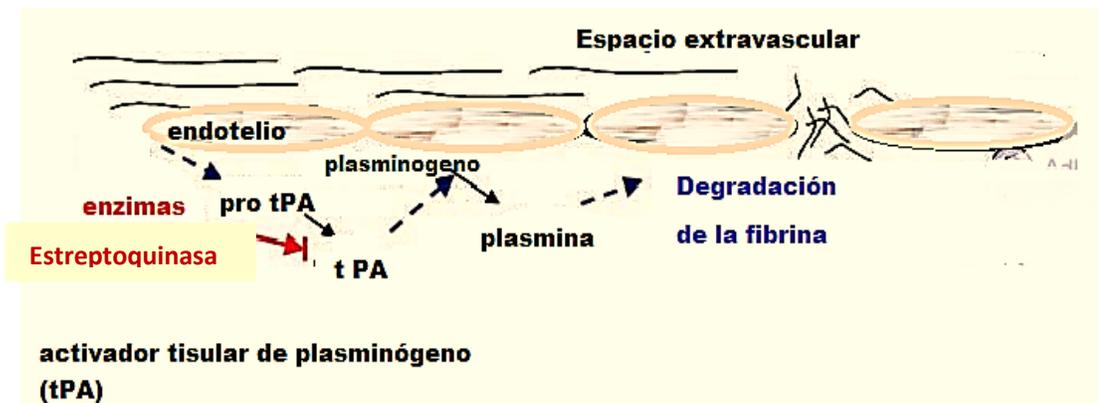
Las desoxirriboproteínas y el ADN proveniente de los leucocitos y células muertas de los tejidos y bacterias, forman una parte importante de los exudados patológicos. La estreptodornasa actúa sobre los exudados provocando la licuefacción.<sup>27, 28, 34</sup>

Estas dos enzimas se han usado en conjunto, se unen y activan el plasminógeno, pueden disolver coágulos de sangre y exudado purulento, se

han utilizado para tratar hemotórax, hematomas, y varias supuraciones crónicas.<sup>26,27, 33</sup>

Si la estreptodornasa y estreptoquinasa son administradas por vía oral, se asume que se activa el mecanismo de fibrinólisis local. El resultado de la degradación de la fibrina mejora la circulación de la sangre a la región lesionada y permite la extracción de los metabolitos y del material necrótico. Los hematomas coagulados son licuados y así se puede reabsorber.

La activación acelerada del sistema plasminógeno a plasmina alcanzada por medio de la estreptoquinasa, parece contrarrestar el grado de inflamación por la despolimerización de las proteínas macromoleculares de prefibrina, removiendo los coágulos de fibrina, por activación de las peptidasas que antagonizan a las cininas causantes de la inflamación. El resultado es una degradación de la fibrina e inhibición de la migración e infiltración leucocítica, con dilución del exudado y disminución en la permeabilidad tisular, esta combinación probablemente tenga efecto en la disminución del edema, lo que contribuye a eliminar la inflamación.<sup>28, 34</sup> (Figura 18)



*Figura 18 Mecanismo de acción de estreptoquinasa, actúan activando el plasminógeno para transformándolo en plasmina, provocando la degradación de la fibrina.<sup>34</sup>*

Está contraindicado su uso con anticoagulantes o sustancias que actúan sobre la formación o función de las plaquetas, por ejemplo:

- Inhibidores de la agregación plaquetaria; dextranos y sulfpirazona.
- Antifibrinolíticos; ácido aminocapróico, aprotinina y ácido tranexámico.
- AINE; especialmente, ácido acetilsalicílico, indometacina y fenilbutazona.

Pueden ocasionar incremento en el riesgo de hemorragia.<sup>34</sup>

### **5.9 Serratiopeptidasa**

La serratiopeptidasa posee un amplio uso clínico, que ha ido ampliándose durante los últimos 30 años en Europa y Asia como una alternativa a los AINE.<sup>1, 2, 38</sup>

La serratiopeptidasa es una enzima proteolítica aislada a partir del microorganismo del género *Serratia* (cepa E-15). Este microorganismo fue aislado a finales del 1960 a partir del gusano de seda *Bombyx mori L.*

Las enzimas se obtienen comercialmente, mediante fermentación, pero de modo natural se encuentran en el intestino del gusano de seda, que las utiliza para disolver instantáneamente la crisálida y permitir de este modo su salida al exterior como mariposa; también la utiliza como ayuda para digerir las hojas de las que se alimenta.<sup>1, 35, 36, 38</sup> (Figura 19)



Figura 19 Gusano de seda *Bombyx mori*.<sup>25</sup>

Algunos estudios realizados (Mazzone 1990 y Kakinuma 1982) muestran que la serratiopeptidasa tiene un efecto antiinflamatorio.<sup>1,38,39, 40</sup>

La enzima serratiopeptidasa se ha utilizado para:

- Reducir la inflamación y ayudar a la eliminación de la secreción mucopurulenta de las infecciones en otorrinolaringología.
- Ayuda a eliminar la inflamación y reducir el exudado purulento en neumología.
- Elimina la tumefacción, el exudado inflamatorio y el edema, facilitando la resorción del hematoma en cirugía, traumatología y ortopedia.
- Ayuda a disminuir la inflamación en cirugía ginecológica.<sup>1,39,40,42</sup>
- En odontología, como antiinflamatorio y para aumentar la concentración de antibiótico en el sitio de la infección en periodontitis y en la pericoronitis de los terceros molares.<sup>35,36,48</sup>

Algunos estudios han demostrado que la serratiopeptidasa, interviene sobre la inflamación, fluidificando los líquidos corporales que hay alrededor de las áreas lesionadas e incrementando el drenaje de los mismos.

Esto favorece la reparación tisular y reduce el dolor. Así mismo, posee capacidad para bloquear la liberación de bradicinina y además la habilidad para disolver el tejido muerto, pero sin dañar el tejido vivo.

Debe observarse especial cuidado en los pacientes que están recibiendo anticoagulantes. 1,2, 35,36, 41

## **CAPÍTULO VI. COMPARACIÓN DE LA EFICACIA ENTRE AINE Y ENZIMAS PROTEOLÍTICAS**

La inflamación es un problema muy común, que enfrentan a diario los profesionales de la salud y sus pacientes, hasta ahora los fármacos más prescritos son los AINE, sin embargo, pueden ocasionar efectos indeseables, entre ellos problemas gastrointestinales. Por lo tanto, un remedio eficaz y seguro, es la alternativa del uso de enzimas proteolíticas.

En el estudio de Kakinuma (1982), compararon varias enzimas entre ellas la serratiopeptidasa, la cual fue más efectiva para reducir la respuesta inflamatoria y hasta ahora la más estudiada.<sup>40</sup>

El objetivo de este capítulo es dar a conocer, si esta enzima tiene la misma eficacia antiinflamatoria que los AINE para el tratamiento del dolor y la inflamación de manera que puedan ser sustituidos en la práctica clínica odontológica.

La serratiopeptidasa, está siendo utilizada en diversas especialidades como:

- Cirugía
- Ortopedia
- Otorrinolaringología
- Ginecología
- Odontología

Pero se requieren estudios elegibles para informar de los resultados sobre la eficacia y seguridad de la serratiopeptidasa, por lo que se incluyeron algunos artículos comparativos disponibles.<sup>1,2,37</sup>

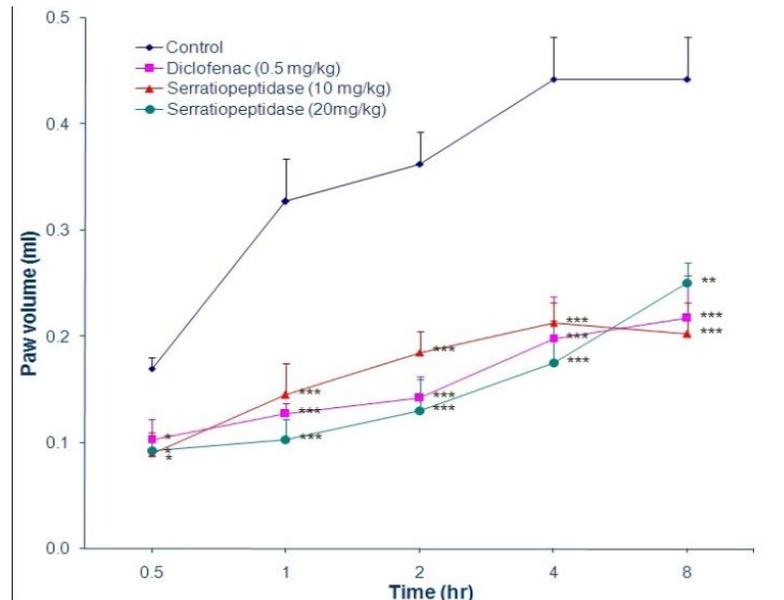
## Estudios preclínicos

En los estudios preclínicos se demostró que la serratiopeptidasa tiene actividad antiinflamatoria significativa comparándola con quimotripsina, tripsina, ácido acetilsalicílico y diclofenaco. <sup>1</sup> (Tabla 5 y Grafica 1)

Estudio preclínico	Condición	Tratamiento	Comparación	Conclusión
Viswanatha Swamy 2008 <sup>46</sup>	Modelo de edema de pata inducido por una bola de algodón.	Serratiopeptidasa (SP) (270 mg / kg)	quimotripsina, (36 mg / kg) tripsina (576 mg / kg) AAS (200 mg / kg)	SP mostró mejor actividad anti-inflamatoria, en comparación con quimotripsina, tripsina y AAS
Jadav 2010 <sup>37</sup>	Modelo de edema de la pata	Serratiopeptidasa (SP) 10 y 20 mg / kg	Diclofenaco 0.5 mg / kg	Serratiopeptidasa es eficaz por vía oral y es casi equivalente al diclofenaco.

Tabla 5 Uso de serratiopeptidasa como antiinflamatorio en ratas.

El estudio se realizó usando ratas y se evaluó el aumento del volumen causado por la inflamación en la pata de los animales.



Grafica 1. El efecto antiinflamatorio de serratiopeptidasa contra diclofenaco, sobre la inflamación aguda inducida por formalina en ratas albinas.<sup>37</sup>

En comparación con el placebo la serratiopeptidasa muestra resultados superiores en su efecto antiinflamatorio.

El uso de diclofenaco también resulto superior en comparación con el placebo y finalmente podemos decir que serratiopeptidasa y diclofenaco tienen eficacia similar sobre el proceso inflamatorio.

## Estudios clínicos

Los estudios clínicos en donde se comparan los efectos antiinflamatorios de serratiopeptidasa, fueron descartados ya que los resultados no son claros. Por lo que solo hablaremos del estudio realizado por Chopra (2009).<sup>36</sup> (Tabla 6)

Estudio	Nº de Pacientes	Tratamiento	Controlar	Duración	Resultados
Extracción de 3 <sup>er</sup> molares impactos tratamiento posoperatorio.	150 pacientes divididos Aleatoriamente en 5 grupos	Serratiopeptidasa (20 mg tres veces al día)	Grupo 1: Ibuprofeno 600 mg, Grupo 2: betametasona 0,5 mg Grupo 3: paracetamol 1g Grupo 4: placebo  (tres veces al día)	7 días	Serratiopeptidasa fue superior al placebo, pero no es superior, en comparación con el paracetamol, ibuprofeno y betametasona.

*Tabla 6 Uso de serratiopeptidasa como antiinflamatorio.*

En el estudio se realizó una comparación del uso de serratiopeptidasa, paracetamol e ibuprofeno que son fármacos de uso en odontología. Donde se demostró que tienen mejor efecto antiinflamatorio y analgésico que la serratiopeptidasa.

El objetivo de desarrollo farmacéutico para estas enzimas, se ha concentrado en tratar de mantener su estructura durante la fabricación, almacenamiento, digestión y absorción en el estómago e intestinos.

Para superar la degradación por enzimas en el tracto gastrointestinal, la serratiopeptidasa está disponible como un comprimido con recubrimiento entérico. Este recubrimiento entérico consiste en polímeros sensibles al pH que permanecen intactos en el pH ácido del estómago y se solubiliza en un pH alcalino más favorable, el del intestino. <sup>28,34,</sup>

No hay estudios clínicos que informen sobre interacciones con algún medicamento o reacciones adversas. La única información disponible es proporcionada por las compañías farmacéuticas. Si se administra junto con heparina, warfarina, clopidogrel o AAS, así como con otros remedios naturales como el ajo, el aceite de pescado y la cúrcuma, puede haber un incremento del riesgo de sangrado. <sup>1,40, 45</sup>

Las ADR (Adverse Drug Reactions), incluyen reacciones alérgicas de la piel, que pueden ir desde la dermatitis a los casos extremos de síndrome de Stevens-Johnson o eritema, dolores musculares y dolores en las articulaciones, trastornos gástricos como, náuseas y malestar abdominal y anomalías de coagulación. <sup>1, 28,34,35,40</sup>

## CONCLUSIONES

En odontología es muy común la necesidad de tratar problemas inflamatorios, ya sea por procesos infecciosos o procedimientos quirúrgicos, por lo que muchas veces se debe prescribir un fármaco para aliviar los síntomas.

Los investigadores han estudiado, las propiedades analgésicas y antiinflamatorias de las enzimas proteolíticas derivadas de plantas, animales y bacterias, lo que podría resultar una alternativa para el tratamiento de la inflamación en odontología, ya que en los estudios disponibles no se han observado efectos indeseables como con el uso de los AINE, pero aún hay controversia sobre dicha terapia enzimática por lo que sigue bajo investigación clínica.

Al realizar este trabajo los resultados del análisis no son muy claros, ya que son pocos los estudios comparativos contra AINE, por lo tanto, hay que señalar que la información que podría sustentar la eficacia antiinflamatoria de la serratiopeptidasa contra los AINE no es suficiente.

Es necesario el interés de los investigadores para obtener resultados concluyentes acerca del uso, seguridad y eficacia de las enzimas para que en realidad sean una alternativa en el tratamiento de la inflamación.

Por lo tanto, los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) siguen siendo la primera elección en odontología para el tratamiento del dolor e inflamación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bhagat S., Agarwal M., Roy W., Serratiopeptidase: A systematic review of the existing evidence. International Journal of Surgery Elsevier Volume 11, Issue 3, April 2013, Pp 209–217 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380245>
2. Iturrioz G. M. Salud Articular, apoyo nutricional y fitoterapia. El mundo del bienestar. Abril 2009 Pp:59-64
3. Robbins, Cortan. Patología estructural y funcional. 6°ed. México: Mc Graw Hill; 2000. Pp: 53-93.
4. Leyva H.E., Gaitán C.L. Patología general e inmunología. México. Editorial Trillas; 2008
5. Phort M.C. Fundamentos de fisiopatología 3ra edición Ed, Lippincott 2011 Pp: 5-55
6. Mohan Harsh. Patología 6ta edición Ed. Panamericana 2012 Pp:97.102
7. García A. López J. Sánchez Y. Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. Med. Int. 2000; Vol. 24. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/> consultado (25-09-2016)
8. Oliveira Horácio. Doença de Crohn: novas perspectivas. Disponible <http://ddcnovasprespectivas.blogspot.mx/2014/01/leucotrienos.html>
9. Espinosa M. Farmacología y Terapéutica para Odontólogos. México: Médica Panamericana; 2012. Pp: 179-197.
10. Biestre Cohen Sara. Dolor 2009 1ra Edición Ed. Trillas Pp:15-45
11. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. Barc. 2015, 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)
12. Neuropeptidos como mediadores de la inflamación. Disponible <http://maizmercedespatologia.blogspot.mx/2014/05/neuropeptidos-como-mediadores-de-la.html>

13. Guyton A., Hall J. Tratado de fisiología médica. 9° ed. España: Interamericana Mc Graw Hill; 1997. Pp: 583-590
14. Nocicepción del dolor. Consultado: (22-09-2016). Disponible en:  
<http://elmundoenlinea.com/wpcontent/uploads/2015/09/fisiopatolog%C3%ADa-del-dolor.jpg>
15. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacología. 7° ed. España: Elsevier; 2012 Pp. 103-121
16. Velázquez L. Farmacología básica y clínica. 11° ed. Buenos Aires: Panamericana; 2008. Pp: 513- 533.
17. Lehninger. Principios de bioquímica. 6° ed. Barcelona Ediciones Omega S.A. 2009. Pp. 189-194
18. Mckee T., Mckee J. Bioquímica las bases moleculares de la vida 5ta edición Ed. Mc GrawHill Pp:166-175
19. Andión Portón Alejandro. Curso de biología tema 4, enzimas. Disponible <http://www.bionova.org.es/biocast/tema14.htm>
20. Pratt C., Conely K. Bioquímica Ed. Manual moderno 2012 Pp:154-175
21. TEMA: enzimas y vitaminas concepto de biocatalizador. Consultado en: <http://med.se-todo.com/himiya/2290/index.html>
22. Bartt, A., Rawlings, N., Woessner J. Handbook of proteolytic enzymes, 2nd Ed., Academic Press, London 2004
23. Tipton K. F. Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB). Enzyme nomenclature. Recommendations 1992. Supplement: corrections and additions. 1994 Jul 1;223(1):1-5.
24. Sofía LZ. *Archivo de la etiqueta: proteasa* Disponible: <https://elrinconcicodelaciencia.wordpress.com/>
25. Caffini O. N., López M.I., Natalucc C. Proteasas de Plantas Superiores. Características Generales, Rol Fisiológico y Aplicaciones. Laboratorio de Botánica Aplicada, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina. Acta Fann. Bonaerense 7 (3): 195-213

26. Hedstrom, L. Mecanismo de serina proteasa y especificidad". Chem Rev 102 (12): 4501 a -24. (diciembre 2002). Disponible <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475199>
27. Bazerque P. Farmacología Odontológica. 1ra Edición. Ed. Mundi Paginas 400-415
28. Sherry Sol, Fleteher P. A. Proteolytic enzymes: a therapeutic evaluation Clinical Pharmacology y thereapeutics Volumen 1, Número 2 de marzo de 1960 Páginas 202-226
29. Diccionario de Especialidades farmacéuticas. Tripsina y quimotripsina. 56°ed. México: Thomson PLM; 2010. Pp. 2962
30. Vidhya R., Noorjahan A., Subramaniam S., Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. Biomed Rep. 2016 Sep; 5(3): 283–288
31. Hernández M., Carvajal C., Márquez M. Aislamiento de enzimas proteolíticas a partir de restos de cosecha de piña Cultivos Tropicales, núm. 4, 2004, pp. 95-102
32. Maurer H.R. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. Cell Mol Life Sci 2001; 58:1234-1245
33. de la Barrera N.M.C., Yañez V. R., Bastida C. A., Heurtebise S.J., Prospective double-blind clinical trial evaluating the effectiveness of Bromelain in the third molar extraction postoperative period. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014 Mar 1;19(2): e157-62. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24316697>
34. Diccionario de Especialidades farmacéuticas. Estreptoquinasa y estreptodornasa. 56°ed. México: Thomson PLM; 2010. Pp. 3957
35. Al-Jatib TH, Nusair Y. Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase on swelling, pain and trismus after surgical extraction of mandibular third molars. Int J Oral Maxillofac Surg. 2008 Mar;37(3):264-8. Epub 2008 Feb 12.

36. Chopra D, Rehan HS, Mehra P, Kakkar AK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of paracetamol, serratiopeptidase, ibuprofen and betamethasone using the dental impaction pain model. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Apr;38(4):350-5.. Epub 2009 Jan 24.
37. Jadav SP, Patel NH, Shah TG, Gajera MV, Trivedi HR, Shah BK. Comparison of anti-inflammatory activity of serratiopeptidase and diclofenac in albino rats. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010 Jul;1(2):116-7.
38. Wagdarikar M., uv visible spectrophotometric method for the simultaneous estimation of serratiopeptidase and diclofenac sodium in their bulk and combined dosage form. Department of Pharmaceutical Chemistry, SCES's Indira College of Pharmacy, Tathawade, Pune, MH, India. 16 September, 2014; received in revised form, 01 November, 2014; accepted, 11 January, 2015; published 01 May, 2015
39. Mazzone A, Evaluation of Serratiopeptidase in acute or chronic inflammation of otorhinolaryngology pathology: amulticentre, double blind, randomized trial versus placebo. *J IntMed Res.*1990;18(5):379-88.
40. Kakinuma A., Moriya N., Kenji Kawahara, Hiromu Sugino Repression of fibrinolysis in scalded rats by administration of serratia protease *Biochem Farmaco*, 31 (1982), pp. 2861-2866
41. Diccionario de Especialidades farmaceuticas. serratiopeptidasa 56°ed.Mexico: Thomson PLM; 2010. Pp. 1259
42. Panagariya, A., Sharma, A.K. A preliminary trial of serratiopeptidase in patients with carpal tunnel syndrome. *J Assoc Physicians India.* 1999;47:1170–1172.
43. Esch, P.M., Gerngross, H., Fabian, A. Reduction of postoperative swelling. Objective measurement of swelling of the upper ankle joint in treatment with serrapeptase prospective study. *Fortschr Med.* 1989;107: 67–68 (71–2).

44. Nakamura, S., Hashimoto, Y., Mikami, M., Yamanaka, E. Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase in patients with chronic airway disease. *Respirology*. 2003;8:316–320.
45. Kee, W.H., Tan, S.L. Salmon, Y.M. The treatment of breast engorgement with Serrapeptase (Danzen); a randomized double-blind controlled trial. *Singapore Med J*. 1989;30:48–54.
46. Viswanatha, Swamy, A.H.M. Effect of some clinically used proteolytic enzymes on inflammation in rats. *Indian J Pharm Sci*. 2008; 70: 114–117  
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2852049/>
47. Mecikoglu, M., Saygi, B., Yildirim, Y., *The effect of proteolytic enzyme serratiopeptidase in the treatment of experimental implant-related infection*. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88: 1208–1214
48. Aratani, H., Tateishi, H., *Studies on the distribution of antibiotics in the oral tissues: Experimental staphylococcal infection in rats, and effect of serratiopeptidase on the distribution of antibiotics*. *Jpn J Antibiot*. 1980; 33: 623–635