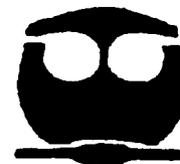




**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE QUÍMICA

**ANALGÉSICOS.
SÍNTESIS Y ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA**

Trabajo Monográfico de Actualización

**Que para obtener el Título de
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

Norma Cecilia Martínez Gómez.

MÉXICO D.F.

2002





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

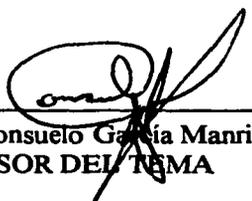
Paginación

Discontinua

JURADO DE EXAMEN

Presidente	Prof. María Luisa García Padilla.
Vocal	Prof. Consuelo García Manrique.
Secretario	Prof. Ana María Vázquez Álvarez.
1er Suplente	Prof. Ana Adela Sánchez Mendoza.
2do Suplente	Prof. Martha Yolanda González Quezada.

El presente tema se desarrolló en las Bibliotecas de las Facultades de Química, Medicina, Odontología y Biblioteca de Posgrado de la Facultad de Química e Instituto de Química de la U.N.A.M.



Q.F.B. Consuelo García Manrique
ASESOR DEL TEMA



Norma Cecilia Martínez Gómez
SUSTENTANTE

CONTENIDO

CONTENIDO.....	III
ÍNDICE DE FIGURAS.....	V
AGRADECIMIENTOS.....	VII
DEDICATORIAS.....	VIII
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	3
CONCEPTOS GENERALES.....	5
DOLOR.....	5
FIEBRE.....	8
INFLAMACIÓN.....	9
ANALGESIA.....	12
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE ANALGÉSICOS.....	13
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES.....	13
ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES.....	13
OBTENCIÓN DE ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES.....	15
ANTECEDENTES.....	15
FUENTE.....	15
MÉTODOS DE EXTRACCIÓN Y PURIFICACIÓN.....	16
SÍNTESIS DE ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES.....	18
ANTECEDENTES.....	18
CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y SÍNTESIS.....	18
SEMISINTÉTICOS.....	18
DERIVADOS DE LA FENILPIPERIDINA.....	23
DERIVADOS DEL DIFENILHEPTANO.....	25
DERIVADOS DEL BENZAMORFANO.....	28
DERIVADOS DEL MORFINANO.....	29
SÍNTESIS DE ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES.....	31
ANTECEDENTES.....	31
CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y SÍNTESIS.....	31
DERIVADOS DEL ÁCIDO SALICÍLICO.....	31
DERIVADOS DEL <i>p</i> -AMINOFENOL.....	33
DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA.....	35
DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIONICO.....	38
DERIVADOS DEL OXICAM.....	48

CONTENIDO

DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO.....	49
DERIVADOS DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO.....	54
FARMACOLOGÍA DE ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES.....	56
FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	56
RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.....	59
TOLERANCIA Y DEPENDENCIA.....	60
EFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES.....	61
FARMACOCINÉTICA.....	62
FARMACODINÁMICA.....	65
CARACTERÍSTICAS PARTICULARES.....	69
APLICACIONES TERAPÉUTICAS.....	70
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	71
FARMACOLOGÍA DE ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES.....	72
FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	72
RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.....	73
EFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES.....	73
FARMACOCINÉTICA.....	77
FARMACODINÁMICA.....	86
APLICACIONES TERAPÉUTICAS.....	92
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	94
SÍNTESIS DE NUEVOS ANALGÉSICOS.....	96
ANÁLISIS Y CONCLUSIONES.....	100
BIBLIOGRAFÍA.....	A

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
Fig. 1. Esquema del Tracto ascendente nociceptivo.....	7
Fig. 2. Metabolismo del ácido Araquidónico.....	11
Fig. 3. Funciones de los diferentes metabolitos del ácido Araquidónico.....	12
Fig. 4. Papaver somniferum.....	15
Fig. 5. Papaver somniferum.....	15
Fig. 6. Estructura de la Morfina.....	16
Fig. 7. Estructura de la Codeína.....	17
Fig. 8. Estructura de la Heroína.....	18
Fig. 9. Estructura de la Hidromorfona.....	18
Fig. 10 Estructura de la Oximorfona.....	19
Fig. 11 Estructura de la Buprenorfina.....	19
Fig. 12 Representación de las principales reacciones para obtener los compuestos semisintéticos de la morfina.....	20
Fig. 13 Estructura de la Meperidina.....	23
Fig. 14 Estructura del Fentanilo.....	24
Fig. 15 Estructura de la Metadona.....	25
Fig. 16 Estructura del Propoxifeno.....	26
Fig. 17 Estructura de la Pentazocina.....	28
Fig. 18 Estructura del Butorfanol.....	29
Fig. 19 Estructura del Levorfanol.....	30
Fig. 20 Estructura del Salicilato de Sodio.....	31
Fig. 21 Estructura del Ácido Acetilsalicílico.....	31
Fig. 22 Estructura del Acetaminofen.....	33
Fig. 23 Estructura de la Fenacetina.....	33
Fig. 24 Estructura de la Fenilbutazona.....	35
Fig. 25 Estructura del Metamizol (Dipirona).....	36
Fig. 26 Estructura de la Oxifenbutazona.....	37
Fig. 27 Estructura del Ibuprofeno.....	38
Fig. 28 Estructura del Naproxeno.....	38
Fig. 29 Estructura del Fenoprofeno.....	43
Fig. 30 Estructura del Ketoprofeno.....	45
Fig. 31 Estructura del Flurbiprofeno.....	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 32 Estructura del Piroxicam.....	48
Fig. 33 Estructura del Tenoxicam.....	48
Fig. 34 Estructura de la Indometacina.....	49
Fig. 35 Estructura del Etodolaco.....	51
Fig. 36 Estructura de la Tolmetina.....	52
Fig. 37 Estructura del Diclofenaco.....	53
Fig. 38 Estructura del Ácido mefenámico.....	54
Fig. 39 Estructura del Ácido meclofenámico.....	54
Fig. 40 Sitios espinales de Acción opioide.....	59
Fig. 41 Estructura de la Morfina(Relación estructura-actividad).....	59
Fig. 42. Estructura y Metabolismo de los salicilatos.....	78

AGRADECIMIENTOS



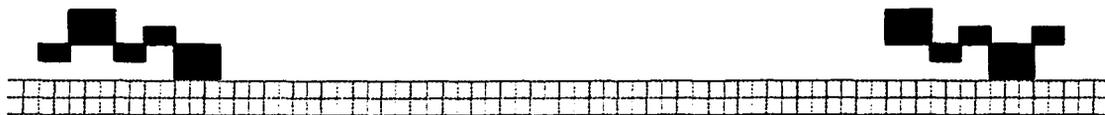
A mis padres que me han apoyado toda mi vida, que me han enseñado a ser yo misma y que sufren y disfrutan conmigo cada una de esas pequeñas grandes experiencias.

A la maestra Consuelo por su confianza en todos los aspectos, no solo durante el desarrollo de este trabajo sino durante toda mi carrera universitaria. Por que me ayudó a definir mis objetivos y a vivir experiencias inolvidables.

A los integrantes del Laboratorio 122 del Edificio "E", especialmente al Doctor Bocanegra y a Gabriel, por su paciencia y amabilidad.

A la profesora María Luisa y la profesora Ana María por su comprensión.

DEDICATORIAS



A Lili, por ser y estar, ya sabes, tu sí eres mi pequeña estrellita.

A mis papás, a Luis y Adrián, por apoyarme en lo que hago.

A Alejandro, por que siempre has estado a mi lado, por tu amistad y tu cariño.

A todos los que pasen por la Facultad de Química ya que aunque no es fácil considero que es una de las cosas más maravillosas que podemos experimentar.

ANALGÉSICOS

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo monográfico de actualización ofrece una revisión sobre clasificación, métodos de obtención y síntesis de analgésicos, así mismo su mecanismo de acción, absorción, distribución y metabolismo dentro del cuerpo humano, sin olvidar su eliminación, de tal manera que se tenga una visión general desde el punto de vista sintético y farmacológico.

El uso terapéutico de analgésicos en nuestros días ha ido creciendo de manera importante ya que diferentes factores externos y el desarrollo de numerosas enfermedades permite que se desencadenen reacciones importantes que entre muchas otras consecuencias producen dolor. El desarrollo de este complicado proceso y la sensación que vive el paciente, ha llegado a ser tan común que el consumo de analgésicos llega a ser parte de la rutina, además enfermedades como la artritis o el cáncer permiten el desarrollo de un dolor tan intenso que sin analgésicos el paciente no podría aspirar a una buena calidad de vida.

Sin embargo, se ha descubierto que el uso continuo de éstos, degenera en el desarrollo de una serie de efectos adversos que en algunos casos pueden llegar a ser fatales.

Debido a esto, químicos orgánicos y farmacéuticos han tratado de desarrollar nuevos analgésicos capaces de combatir el dolor de una manera más eficiente y que a la vez no sean tan tóxicos o generen dependencia, sin embargo esta meta no ha llegado a ser del todo satisfactoria.

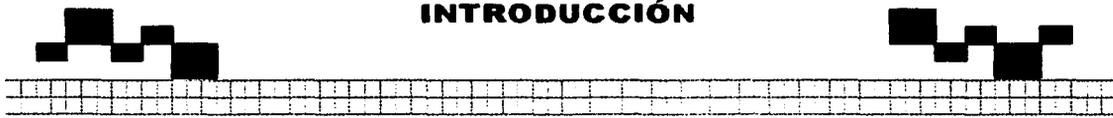
Para que un químico pueda desarrollar el planteamiento de nuevos métodos de síntesis debe de tomar en cuenta lo aprendido y conocido hasta hoy en día, es por eso que en este trabajo se exponen conceptos generales que permitan plantear al lector como es que un analgésico puede aliviar al dolor y para ello, debe de conocer la fisiopatología del dolor y procesos relacionados como el proceso inflamatorio y la fiebre, además debe encontrarse familiarizado con métodos simples de síntesis de algunos fármacos, de tal manera que al final de la lectura del trabajo, el químico pueda plantear nuevas estrategias en este ámbito.

No obstante cuando se habla de analgésicos se deben inferir una serie de conocimientos tan amplios que sería imposible tratar con detalle cada uno de los hasta hoy existentes, es por ello que este trabajo trata solo aquellos que fueron ampliamente utilizados en diferentes países, entre ellos México.

Otra característica que debe de tomarse en cuenta en un analgésico es el conocimiento de sus propiedades farmacológicas, es decir, poder identificar cuales son las vías de administración comunes para su biodisponibilidad y las posibles reacciones que el fármaco sufre dentro del cuerpo humano así como su toxicidad, bien sea como principio activo o como su metabolito consecuente.

ANALGÉSICOS

INTRODUCCIÓN



Una factor muy importante que también debe de tomarse en cuenta para la definición de la búsqueda de síntesis de nuevos fármacos, es la relación que hasta hoy se ha encontrado de los analgésicos existentes entre su estructura y su actividad, que aunque a veces no es tan lógica y predecible, puede ayudar a comprender ciertos procesos metabólicos desencadenados dentro del cuerpo humano.

Por último es importante tener presente la serie de avances tecnológicos con los que hasta la fecha contamos para que algún día podamos desarrollar analgésicos eficientes y seguros para cada tipo de dolor.

ANALGÉSICOS

ANTECEDENTES

Los analgésicos en la antigüedad no se clasificaban como hoy en día, simplemente se sabía que existían sustancias que eran capaces de mitigar el dolor generando sueño, quitando la fiebre o la inflamación.

La primera evidencia del uso de la Amapola como una sustancia con propiedades somníferas se encuentra en los escritos de Teofrasto en el siglo III a. C, en donde se menciona al "jugo de la amapola", sin embargo, se cree que el conocimiento de estas propiedades data de mucho antes, así los sumerios conocieron a la amapola como planta de la felicidad (Bull = Gozo , Gill = Planta), por sus propiedades sedantes, analgésicas y euforizantes.

Los Egipcios la usaron para disminuir el dolor del trabajo de parto y los médicos árabes la transportaron a Oriente y China para utilizarla contra la disentería.

Por su parte los efectos antipiréticos de la corteza del sauce eran también conocidas en numerosas culturas.

Paracelso a principios del año 1500 difunde el empleo del opio en Europa.

Existe evidencia de que en el Siglo XVIII Edmund Stone, un reverendo de Inglaterra refiere "buenos resultados obtenidos con la corteza del sauce para curar fiebres".

Entre 1803 y 1806 Friedrich Wilhelm Sertürmer aisló una sustancia que probó en el mismo y en sus amigos y de acuerdo a lo que sintió y observó la nombró "morfina", en honor al dios griego Morfeo, que significa sueño.

En 1829 Leroux logra aislar en su forma pura, un glucósido amargo llamado salicilina y demuestra que es el ingrediente activo de la corteza del sauce.

Es a mediados del siglo XIX, cuando la morfina logra purificarse y comienza a difundirse su uso y en algunos casos su abuso, el aislamiento de otros alcaloides no se hizo esperar y en 1832 Robiquet aísla la codeína.

En 1875 se utiliza por primera vez el salicilato de sodio como antipirético para combatir la muy difundida fiebre reumática y es precisamente en este momento cuando se descubre su actividad uricosúrica y su aplicación en contra de la gota.

La acetanilida, sustancia original de la que se sintetizaron todos los fármacos derivados del para-aminofenol, fue introducida en 1886 en medicina por Cahn y Hepp que descubrieron en forma accidental su actividad antipirética, sin embargo era una sustancia muy tóxica.

En 1887 se introduce a la terapéutica la fenacetina, un derivado químico del para-aminofenol, sus efectos nefrotóxicos se descubrirían años después por su abuso.

ANALGÉSICOS

ANTECEDENTES

El acetaminofén se utiliza por primera vez en 1893 por Mering aunque su uso no es muy popular.

El ácido acetilsalicílico, debido a su eficiencia, es sintetizado por Hoffman mientras trabajaba para la firma de Bayer, y en 1899 Dreser lo utiliza en la práctica médica utilizando el nombre de aspirina, derivado del término *Spiraea*, planta de la cual se preparaba este ácido.

A finales de este mismo siglo comenzaron a descubrirse fármacos con los mismos efectos de la aspirina entre los que destacan los derivados del para-aminofenol, una característica importante que diferenciaba a los analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios de los analgésicos opioides es que su efecto analgésico no era tan marcado como el que generaba la morfina y sus derivados, por lo cual la búsqueda de nuevos alcaloides derivados del opio continuó ampliamente difundida, así Merck en 1948 aísla la papaverina.

En 1949 el uso del acetaminofén es ya muy popular y es precisamente este año cuando se identifica que en realidad este compuesto es un metabolito activo de la acetanilida y la fenacetina.

Es bien conocido en nuestros días que los alcaloides opioides naturales generan adicción y que su disponibilidad a principios del siglo XX generó un abuso de éstos, por ello a mediados de este siglo comenzaron a buscarse nuevos compuestos que además de ser analgésicos no generaran adicción, los primeros compuestos sintetizados con este fin llamados metadona y meperidina no evitaban que el paciente que lo consumía desarrollara adicción a éstos. Fue hasta la obtención de la nalorfina cuando se encontró un método de desintoxicación en 1950, pero los efectos adversos como ansiedad y disforia generaron la búsqueda de nuevos antagonistas de la morfina.

En 1975 se identificaron dos pentapéptidos, la metaencefalina y leu-encefalina, lo interesante de este descubrimiento es que éstos interactúan con los receptores del opio para formar parte del Sistema Endógeno Opiáceo.

La investigación del mecanismo de acción de los analgésicos, en 1977 por Martín, postula la presencia de múltiples clases de receptores de opioides, gracias a la acción de compuestos como la naloxona, pentazocina, butorfanol y buprenorfina.

Hoy en día se conocen tres clases de péptidos opiáceos: encefalinas, β -endorfinas y dinorfinas cuyos receptores están involucrados en la acción de los analgésicos opioides.

ANALGÉSICOS

CONCEPTOS GENERALES

Analgésico

Un analgésico es un fármaco capaz de generar un estado de analgesia (disminución del dolor) y en algunos casos antipiresis y antiinflamación, por lo tanto, es necesario comprender el significado de estos fenómenos y su fisiopatología.

Dolor.

La palabra dolor se deriva del latín *peone* y del griego *poine* que significa castigo, pues se pensaba que este sentimiento solo podía ser un castigo de los dioses, sin embargo esta idea fue madurando y Aristóteles lo definió como "una pasión del alma", Descartes lo define dos mil años después como una sensación controlada por el cerebro, así en el Siglo XIX, Mueller y Goldscheider postulan el mecanismo del dolor gracias a la presencia de neuroreceptores, nociceptores e impulsos nerviosos, lo que nos lleva a la definición de nuestros días:

"el dolor es un síntoma desagradable y una experiencia emocional asociada con un daño tisular actual o potencial" Merskey, 1986 (69)

Sin embargo, es importante considerar que el dolor va más allá que la definición anterior ya que su importancia radica, en ser una reacción primaria del cuerpo para buscar una recuperación. Ducharme, 2000 (29)

El dolor puede generarse en diferentes sitios, lo cual permite clasificarlo en:

- Dolor somático.
- Dolor visceral.

El dolor somático a su vez se subdivide en:

- Dolor superficial, se genera en la piel.
- Dolor profundo, se genera en los músculos, tejido conectivo, huesos y articulaciones.

El dolor visceral se genera en el abdomen, este tipo de dolor se acompaña de reacciones autonómicas y sus características incluyen una difusión del dolor, lo que impide que se encuentre localizado y fomenta sensaciones de calambres, a diferencia del dolor somático que es definido y localizado.

El dolor puede clasificarse también de acuerdo con su duración en:

ANALGÉSICOS

CONCEPTOS GENERALES

- Dolor agudo, el cual se percibe hasta que las heridas sanan y ocurre tras un trauma, cirugía, procesos fisiológicos, entre otras causas y se caracteriza por mantener una actividad autonómica elevada.
- Dolor crónico, ocurre cuando un dolor se percibe por más de tres meses o persiste aún después del tiempo esperado para que sane una herida y se caracteriza por una respuesta simpático-adrenal y respuestas vegetativas.

El entendimiento de la fisiopatología del dolor no se ha determinado por completo, sin embargo hasta hoy se sabe lo siguiente:

Las fibras que permiten la transmisión del estímulo se conocen con el nombre de "aférentes"; se pueden clasificar en A, B y C, siendo las fibras A, aquellas que se encuentran mielinizadas, son largas y por lo tanto rápidas y que a su vez pueden subdividirse en alfa, beta, gamma y delta.

Las fibras C sin embargo, carecen de la mielinización y son cortas, características que las hace lentas.

La transmisión nociceptiva se lleva a cabo por fibras A_α , A_β y por fibras C las cuales se encuentran inervando a receptores del dolor ubicados en el músculo esquelético y terminan en el asta posterior de la médula espinal.

El primer paso para que se produzca dolor requiere de un estímulo, que como ya mencionamos puede originarse en diversos puntos que contienen terminaciones nerviosas libres en nervios específicos primarios aférentes, llamados nociceptores, que contienen canales iónicos, principalmente de Na^+ y de Ca^{2+} y que responden a estímulos mecánicos, térmicos y/o químicos.

Este estímulo puede ser un daño tisular, que implica una liberación de iones de H^+ y K^+ , que sensibilizan a los receptores del dolor y genera una respuesta inflamatoria que incluye la síntesis del péptido bradiquinina, prostaglandina E_2 , histamina (por parte de los mastocitos, sustancia que al alcanzar concentraciones mayores de 10^{-8} g/L es inductor del dolor) y adenosina monofosfato cíclico (AMPC).

Esta respuesta local inflamatoria tiene su acción sobre los canales iónicos mediados por sodio que se encuentran distribuidos en las fibras C, lo que permite la liberación inmediata de glutamato en la raíz del asta posterior.

El glutamato a su vez, estimula la liberación en la médula espinal, del α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazopropionato (AMPA) y del N-metil-D-aspartato (NMDA) que proveen una retroalimentación positiva al glutamato. Ducharme, 2000 (29)

ANALGÉSICOS

CONCEPTOS GENERALES

Los canales mediados por calcio se encuentran tanto en las fibras C como en las fibras A_{β} , por lo que cada una de éstas desempeña diferentes funciones aunque responden a los mismos estímulos.

En las fibras C, los canales de calcio se estimulan por calor o un pH menor de seis (situación estimulada al liberarse iones H^+), lo cual permite la liberación de la sustancia P, péptido de once aminoácidos, en la raíz dorsal del ganglio y que junto con el NMDA activan el tracto espinotalámico por medio de una transmisión interneuronal (Fig. 1)

En las fibras A_{β} al estimularse los canales de calcio se libera el péptido CGR (del inglés gene-related calcitonin) que permite la liberación de óxido nítrico, el cual, eleva la actividad simpática y central, por lo que la vasodilatación y la permeabilidad endotelial generada conlleva a la inflamación tisular. Ducharme, 2000 (29)

También por parte de las plaquetas, se libera la serotonina, éste es el neurotransmisor más efectivo en la inducción del dolor. Mutschler, 1995 (95)

Aunque el tracto espinotalámico lateral no es la única vía de ascensión en el cuerpo para las señales del dolor, sí se considera la principal y se puede subdividir en dos vías, la lateral y la ventral.

Cada una de ellas transporta señales diferentes, la ventral por ejemplo, permite la percepción del dolor no localizado, mientras que la lateral transporta señales de dolores localizados y agudos.

Cualquiera que sea la vía utilizada desembocan en el tálamo y éste transmite impulsos hacia su corteza de tal manera que la percepción del dolor se hace consciente.

Es aquí donde los opioides y las endorfinas, por medio de los receptores μ principalmente, disminuyen la conductividad de los canales de calcio suprimiendo el estímulo inicial y donde por el



Fig. 1. Esquema del Tracto ascendente nociceptivo.
Mutschler, 1995 (95)

ANALGÉSICOS

CONCEPTOS GENERALES

contrario, el glutamato y el NMDA activan los receptores μ , generando estados de alodinia e hiperalgesia.

La alodinia se genera cuando se eleva la irritación, de tal manera que fibras nerviosas que no transportan los estímulos del dolor generan dolor.

La hiperalgesia es un estado en el cual los estímulos dolorosos producen una sensación más fuerte de la que normalmente generarían.

Fiebre (Piresis)

Existe un mecanismo de *termorregulación* corporal cuya meta es mantener el cuerpo humano en una temperatura casi constante muy cercana a los 37°C, sin importar el ambiente externo donde se encuentre el sujeto.

Este mecanismo está regulado por señales que se procesan en la parte anterior del hipotálamo.

La piel es el principal órgano receptor del calor, ya que contiene distribuidos termorreceptores en su superficie.

Éstos a su vez se conectan a sensores internos, que traducen el estímulo en señales regulatorias, cada vez que se requiere un ajuste de temperatura corporal.

La fiebre acompaña a casi cualquier infección, esto se debe a que los microorganismos que generan éstas, liberan pirógenos exógenos.

Los pirógenos exógenos, estimulan a los fagocitos a liberar el pirógeno endógeno llamado interleucina-1(IL-1).

La IL-1, genera entonces la formación de prostaglandinas, en particular las prostaglandinas E₁ y la Prostaglandina E₂ (PGE₁ y PGE₂ respectivamente).

La PGE₂ a su vez, permiten la liberación de Adenosina monofosfato cíclico (AMPc), que actúa como un segundo mensajero, alterando el metabolismo de las células termorreguladoras del hipotálamo.

El resultado de estas alteraciones es la elevación del punto base de la termorregulación a una temperatura más alta, condición que se conoce como: Fiebre. Kim, 2000(53).

Como respuesta inmediata, surge una vasoconstricción y una sensación corporal de frío.

Posteriormente el estímulo es superado y por lo tanto, el mecanismo de termorregulación se reajusta, de tal manera que la temperatura corporal en ese instante se percibe como "muy caliente", como resultado surge una vasodilatación, una sensación de calor y se desarrolla la sudoración corporal. Ducharme, 2000 (29).

ANALGÉSICOS

CONCEPTOS GENERALES

La acción de los analgésicos antitérmicos o antipiréticos radica en la inhibición de la síntesis de PGE₂.

Inflamación.

La inflamación es un proceso involucrado en la reparación tisular, consiste en una serie de reacciones en cascada, que generan ciertas manifestaciones clínicas, entre las que se encuentran: dolor, eritemas, hinchazón, edema y ardor.

Las respuestas inflamatorias surgen en tres fases diferentes mediadas por mecanismos distintos:

1. Fase transitoria aguda, que se caracteriza por vasodilatación local y mayor permeabilidad capilar.
2. Fase subaguda tardía, donde hay una infiltración de leucocitos y fagocitos.
3. Fase proliferativa crónica, donde se advierte degeneración y fibrosis tisular.

Goodman, 1996 (37)

Los macrófagos, células polimorfonucleares (PMN) y linfocitos son los encargados de secretar los mediadores de la inflamación en el sitio del trauma.

Los polimorfonucleares son, sin embargo, las primeras células responsables de la inflamación ya que liberan:

- Moléculas oxidantes como son: peróxido de hidrógeno, ácido hipocloroso, radicales libres de oxígeno, que generan una peroxidación lipídica, la inactivación de algunas enzimas como la α_1 -antiproteínasa y el consumo de antioxidantes.
- Enzimas proteolíticas como: elastasa.
- Sustancias vasoactivas como: leucotrienos, eicosanoides y factor activador de plaquetas (PAF) que promueve la adhesión de los PMN_s a las células endoteliales.

Los PMN_s además, liberan las enzimas proteolíticas que activan el sistema quinina/caliceína, que a su vez promueve la liberación de la angiotensina II, la bradiquinina y el plasminógeno activo. La bradiquinina genera vasodilatación y por lo tanto aumenta la permeabilidad vascular, además produce óxido nítrico y genera la movilización del ácido araquidónico.

Amin. 1995 (3).

Las células endoteliales activadas expresan moléculas de adherencia como la selectina E y junto con las plaquetas, que están presentes debido al daño tisular, expresan la selectina P. La selectina L es el receptor de la selectina P y es expresada por los leucocitos presentes también en el sitio del daño tisular.

ANALGÉSICOS

CONCEPTOS GENERALES

Otras moléculas de adherencia son:

- Molécula 1 de adherencia intracelular (ICAM-1)
- Molécula 1 de adherencia de células vasculares (VCAM-1)
- Integrinas leucocíticas.

La ICAM-1 del endotelio interactúa con las integrinas leucocíticas, lo que permite la adherencia de los leucocitos factor culminante en la activación endotelial.

Muchas nuevas clases de antiinflamatorios van dirigidas contra estas moléculas de adherencia celular.

Una hormona activa en este momento es la epinefrina, que estimula la proteólisis, la glucogenólisis, la gluconeogénesis y activa el sistema renina/angiotensina/aldosterona.

A la par, el núcleo paraventricular del hipotálamo, recibe la señal de secretar corticotropina por la acción de la hormona liberadora de la corticotropina (CRH), la cual es liberada a la circulación portal. Mc Nally, 2002 (66).

Esta liberación permite la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que a su vez estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides, principalmente el cortisol.

El hecho de que exista un daño tisular, permite la activación de una cascada de reacciones llamada "complemento" por la vía alterna, que permite la liberación de las moléculas llamadas C_{3a} y C_{5a} , que además de permitir la vasodilatación, estimula la liberación de histamina y de metabolitos del ácido araquidónico, como consecuencia se forman agregados de granulocitos en el endotelio vascular.

Los macrófagos remanentes en el sitio del daño tisular, liberan citocinas que intervienen de manera esencial para desencadenar el proceso inflamatorio.

Las citocinas, pueden clasificarse en pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, dependiendo de su sitio de acción y del momento en que actúen.

Las citocinas pro-inflamatorias principales son:

- TNF_{α} , Factor de Necrosis Tumoral alfa. Permite la liberación de otras citocinas especialmente la IL-6 y es sintetizado por los macrófagos, induce la expresión de algunos genes para estimular la síntesis de una variedad de proteínas que contribuyen a los fenómenos inflamatorios.
- $IL-1_{\beta}$, Interleucina 1-beta. Tiene la misma función que el TNF_{α} , ya que los dos factores trabajan de manera concertada, inducen además a las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa.
- IL-6 , Interleucina seis. Se encuentra involucrada en el mecanismo de activación de las células T y las células B y es secretado por monocitos, macrófagos y neutrófilos.

ANALGÉSICOS

CONCEPTOS GENERALES

- IL-8. Interleucina ocho. Pertenece al grupo de las quimiocinas, ya que recluta células de la respuesta inflamatoria en el sitio del trauma tisular, estimula la quimiotaxis, la expresión de adhesión de ciertas moléculas y la desgranulación. Es sintetizado por monocitos, macrófagos, neutrófilos. Junto con la IL-1 y el TNF_{α} estimula la infiltración y activación de neutrófilos.

Kim, 2000 (53)

Una vez movilizado el ácido araquidónico, éste se metaboliza mediante dos vías:

- Vía de la Lipooxigenasa.
- Vía de la Ciclooxygenasa,

de hecho la función de algunos analgésicos no narcóticos es sobre éstas y es por ello que se les considera analgésicos antiinflamatorios ya que estas vías consuman el proceso inflamatorio.

Las dos vías se pueden representar como se observa en el diagrama(Fig. 2)

Vía de la Lipooxigenasa

En esta vía, la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa transporta el ácido araquidónico al citosol, donde la 5-lipooxigenasa lisa el compuesto para formar el leucotrieno A_4 (LTA_4)

El LTA_4 puede ser hidroxilado para formar el LTB_4 , o puede ser convertido a LTC_4 , por la LTC_4 sintetasa.

El leucotrieno C_4 , es transportado al espacio extracelular, donde se transforma en LTD_4 y que a su vez promueve la formación del leucotrieno E_4 . Todas estas moléculas se consideran pro-inflamatorias.

Vía de la Ciclooxygenasa.

A diferencia de la vía anterior, los productos que se obtienen a partir de ácido araquidónico son las prostaglandinas, y existen pro-inflamatorias como la prostaglandina D_2 y la F_2 ; no así la E_2 . Las prostaglandinas se encuentran en condiciones normales del cuerpo, sin embargo su producción aumenta en procesos inflamatorios.

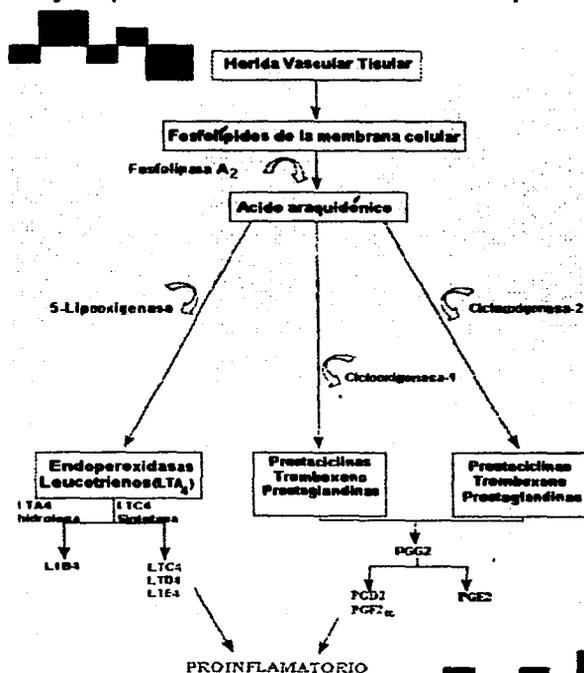


Fig. 2 Metabolismo del ácido Araquidónico.
Babu, 2000(6); Rodgers, 2000 (106)

ANALGÉSICOS

CONCEPTOS GENERALES

La formación de estos compuestos se lleva a cabo por la acción de la enzima llamada ciclooxigenasa, de la cual se conocen dos isoenzimas, COX-1 y COX-2, y aunque estructuralmente son similares, sus funciones son totalmente diferentes. (Fig. 3)

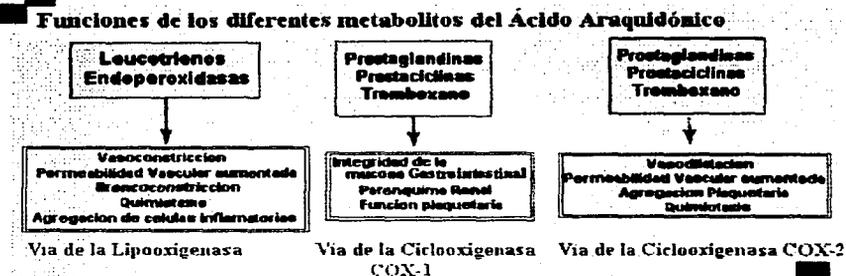


Fig. 3

Analgesia.

La analgesia es el proceso por el cual disminuye la percepción del dolor y las respuestas reflejas a él o a los estímulos dolorosos.

Se caracteriza por la sensación de alivio y bienestar, se aplica a casi todos los tipos e intensidades del dolor, ya que hoy en día, existen una variedad amplia de analgésicos que actúan de diferentes formas y a diferentes niveles, características que nos permiten clasificarlos. Smith, 1993(117)

ANALGÉSICOS

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Un analgésico se define como aquel compuesto que disminuye o suprime la percepción del dolor en dosis terapéuticas, sin embargo no genera un efecto anestésico general, es decir no hay un bloqueo de la conducción nerviosa.

Los analgésicos pueden clasificarse en dos grandes grupos:

- Derivados del opio o Analgésicos Narcóticos.
- Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios o analgésicos no opioides

Analgésicos Narcóticos Opioides

Los analgésicos narcóticos a su vez pueden subdividirse de acuerdo con su origen en:

- Naturales: Morfina, Codeína.
- Semisintéticos: Heroína, Oximorfona, Hidromorfona, Buprenorfina.
- Sintéticos:
 - I. Derivados de la Fenilpiperidina: Fentanilo, Meperidina.
 - II. Derivados del Difenilheptano: Metadona, Propoxifeno.
 - III. Derivados del Benzamorfano: Pentazocina
 - IV. Derivados del Morfinano: Levorfanol, Butorfanol.

Otra manera de clasificarlos es de acuerdo con su efecto:

- Agonistas potentes: Morfina, Hidromorfona, Oximorfona, Metadona, Meperidina, Fentanilo, Levorfanol.
- Agonistas leves a moderados: Codeína, Propoxifeno.
- Mixtos: Buprenorfina, Butorfanol, Pentazocina.

Katzung. 1999(50)

Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios no opioides

Este tipo de analgésicos son comúnmente llamados antiinflamatorios no esteroides (AINE) y se subdividen de acuerdo con su origen en:

- Derivados del Ácido Salicílico: Ácido Acetilsalicílico, Salicilato de sodio.
- Derivados del para-aminofenol: Fenacetina, Acetaminofén.
- Derivados de la Pirazolona: Fenilbutazona, Metamizol (Dipirona), Oxifenbutazona.

ANALGÉSICOS

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

- 
- 
-
- Derivados del Ácido Propiónico: Ibuprofeno, Naproxeno, Fenoprofeno, Ketoprofeno, Oxaprozina, Flurbiprofeno.
 - Derivados del Oxicam: Piroxicam, Tenoxicam
 - Derivados del Ácido Acético: Indometacina, Etodolaco, Tolmetina, Diclofenaco, Ketorolaco.
 - Derivados del Ácido antranílico: Ácido meclofenámico, Ácido mefenámico

Mutschler, 1995 (95)

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

OBTENCIÓN

Antecedentes.

En 1806 Friedrich Wilhem Sertürmer describió la preparación de la morfina de la siguiente forma: "los trozos de goma de opio se calientan en agua, luego se agrega solución de cloruro de calcio, se filtra y se evapora el líquido para que cristalice. Los cristales obtenidos se disuelven en agua y se añade amoníaco para que precipite dicho alcaloide, en prismas rómbicos incoloros, translúcidos y brillantes."

Sopena, R. 1973 (119)

Fuente.

El opio se obtiene de la planta *Papaver somniferum*, cuyas flores pueden ser de color blanco, rojas y púrpuras, su cultivo se desarrolla para la obtención del látex. (Fig. 4 y 5)

Cuando los pétalos se han caído, se dejan al descubierto frutos capsulares verdes que se yerguen sobre pedúnculos de 60 cm a 1 m de altura. Los recolectores extraen el látex, siguiendo un procedimiento casi

ritual que no ha variado desde hace 2000 años. Se inclinan ante cada planta y hacen una serie de cortes finos y precisos sobre la superficie de las abultadas cápsulas, sin llegar a tocar las semillas.

Casi de inmediato mana un líquido blanquecino y viscoso que al contacto con el aire se endurece y adquiere un color pardo. A la mañana siguiente, los recolectores recogen masas densas de

goma que posteriormente deshidratan y pulverizan para dar lugar al opio. Actualmente el opio contiene alrededor de 20 alcaloides y aunque no todos son analgésicos, sí se encuentran precursores de agonistas como la tebaina precursor de la etorfina que puede llegar a ser 1000 veces más potente que la morfina; y antagonistas como la naloxona. Si tomamos en cuenta la composición del opio podemos afirmar que el alcaloide más importante que lo constituye es la morfina ya que su concentración es de casi el 10%, mientras que de otros como pudiera ser la codeína no alcanza el 0.5%.



Fig. 4 *Papaver somniferum*
Torres Palma (122)



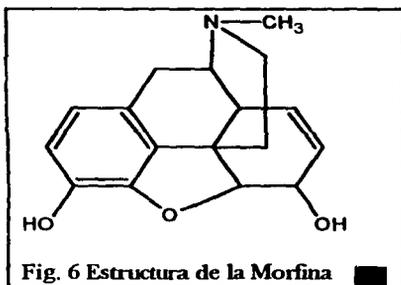
Figura 5. *Papaver somniferum*
Torres Palma (122)

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

OBTENCIÓN

Métodos de Extracción y purificación.

Morfina



Nombre: (5 α ,6 α)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfina-3,6-diol.

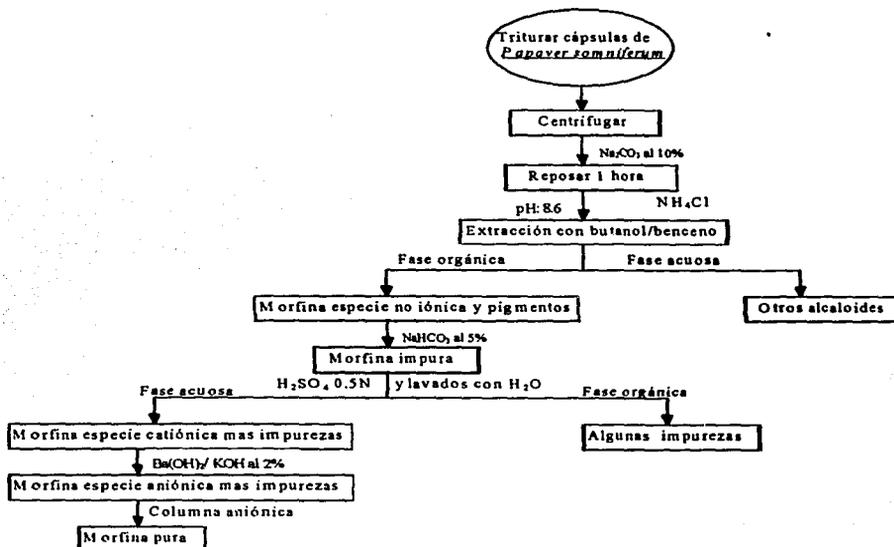
Fórmula condensada: C₁₇H₁₉NO₃

Características físicas: Su peso molecular es 285.34, se encuentran en forma de cristales ortorrómbicos o prismas. Su punto de fusión es 197°C y sublima a 190°-200°C. Su pK es 7.87. Monohidratado tiene un pK_a: 9.85.

Merck, 1996 (68)

Método de obtención: La manera más sencilla y a la larga económica es el uso de resinas de intercambio iónico. Gracias a que la estructura de la morfina contiene un grupo N-metilo y un hidroxilo fenólico.

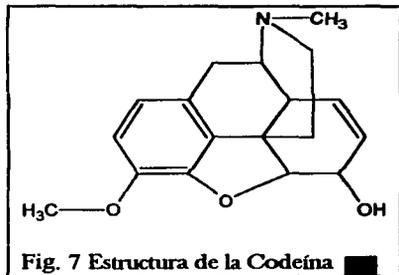
El fundamento de esta purificación es sencilla, el utilizar la combinación de hidróxido de bario y potasio sobre la solución con el extracto, le permite remover el ácido sulfúrico presente en la mezcla, de tal manera que el alcaloide de interés se encuentra en su forma aniónica lo que le facilita a la resina poder "atraparlo", la filtración de la solución antes de pasarla a través de la columna se hace necesaria debido a que el sulfato de bario formado, puede formar precipitados, lo cual impediría una adecuada función de la columna. Achor, 1954 (2).



ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

OBTENCIÓN

Codeína



Nombre: (5 α , 6 α)-7,8-Dihidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol ; metilmorfina. Fig.7

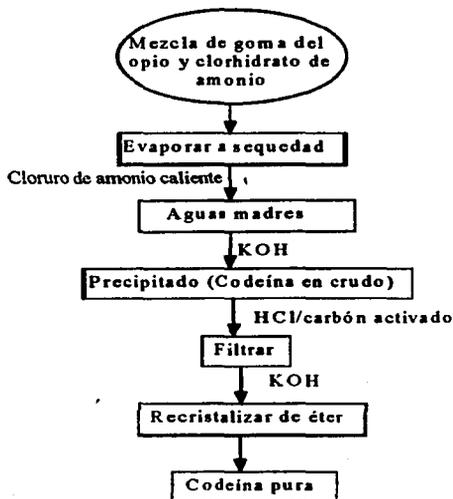
Fórmula condensada: C₁₈H₂₁NO₃

Características físicas: Su peso molecular es de 299.37. Monohidratado se presenta como cristales cónicos, ortorrómbicos, esfenoidales.

Su punto de fusión es de 154°-156°C, puede sublimar a 140-145°C, su pK_a es de 6.05. 1g se disuelve en 120mL de H₂O, en 2mL de alcohol, en 13mL de benceno, en 18mL de éter y en 0.5mL de cloroformo. Insoluble en soluciones alcalinas y en éter de petróleo. Merck, 1996 (68)

Método de obtención: La codeína a diferencia de la morfina, se encuentra en los extractos del opio de *Papaver somniferum* en 1/16 a 1/30 partes de lo que encontraríamos normalmente de morfina, por lo que su extracción requiere realizar una mezcla de la goma del opio con una gran cantidad de cloruro de amonio.

Debido a que este tipo de extracción requiere el uso de muchos disolventes y el producto obtenido no va más allá del 2.5% del total de materia prima, hoy se prefiere metilar a la morfina o sintetizarla a partir de la tebaína.



ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

SÍNTESIS

Antecedentes.

Aunque desde hace tiempo se logró la síntesis completa de la morfina, ésta no es práctica, sin embargo a partir de la estructura básica de la morfina se pueden sintetizar una gran cantidad de fármacos que comparten en mayor o menor grado su utilidad terapéutica.

Características físicas y síntesis.

Semisintéticos

Heroína

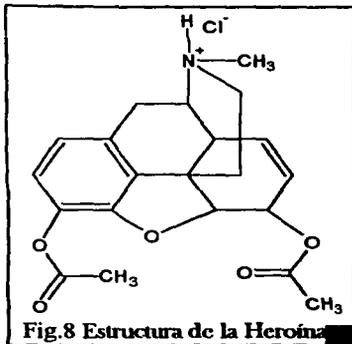


Fig.8 Estructura de la Heroína

Nombre: Clorhidrato 4,5-Epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diacetato monohidratado. Fig. 8

Fórmula condensada: C₂₁H₂₃NO₅.HClH₂O

Características físicas: Su peso molecular es de 423.9. Es un polvo blanco cristalino inodoro recién preparado, pero una vez almacenado desarrolla un olor a ácido acético. Soluble en agua, cloroformo y alcohol. Insoluble en éter. Merck, 1996 (68); MICROMEDEX, 2002 (75).

Nombre: 4,5-Epoxi-3-hidroxi-17-metilmorfinan-6-ona. Fig. 9

Fórmula condensada: C₁₇H₁₉NO₃

Características físicas: Su peso molecular es de 285.34. Su punto de fusión es de 266°-267°C. Su clorhidrato se presenta como cristales que son solubles en 3 partes de agua, y poco solubles en soluciones alcalinas, se cristalizan de etanol. Son inodoros. Merck, 1996 (68)

Hidromorfona

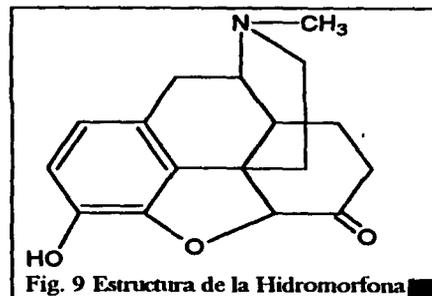


Fig. 9 Estructura de la Hidromorfona

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

SÍNTESIS

Oximorfona

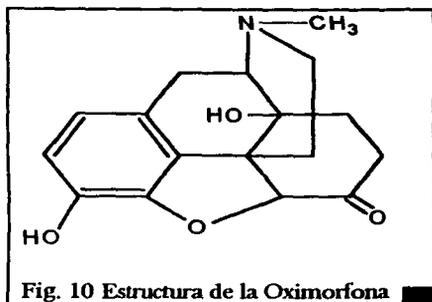


Fig. 10 Estructura de la Oximorfona

Nombre: (5 α)-4,5-Epoxi-3,14-dihidroxi-17-metilmorfinan-6-ona. Fig. 10

Fórmula condensada: C₁₇H₁₉NO₄

Características físicas: Su peso molecular es de 301.34. Los cristales se obtienen de etanol hirviendo, acetato de etilo o benceno. Su punto de fusión es de 248°-249°C. Es fácilmente soluble en soluciones alcalinas, moderadamente soluble en etanol hirviendo

y poco soluble en benceno. Merck, 1996 (68).

Nombre: [5 α ,7 α (S)]-17-(Ciclopropilmetil)- α -(1,1-dimetiletil)-4,5-epoxi-18,19-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi- α -metil-6,14-etenmorfinan-7-metanol.

Fig. 11

Fórmula condensada: C₂₉H₄₁NO₄

Características físicas: Su peso molecular es de 467.65. Se presenta en forma de cristales.

Su punto de fusión es de 209°C.

Merck, 1996 (68).

Buprenorfina

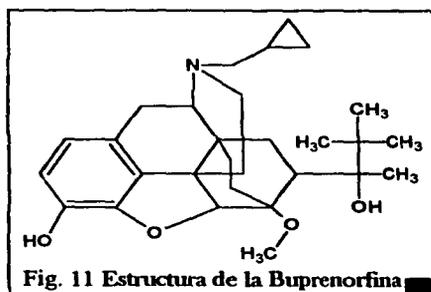


Fig. 11 Estructura de la Buprenorfina

Métodos de Síntesis:

A estos últimos cuatro fármacos se les conoce como semisintéticos ya que su materia prima es la morfina, en el siguiente diagrama marcado como figura 12, se distinguen las reacciones principales:

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

SÍNTESIS

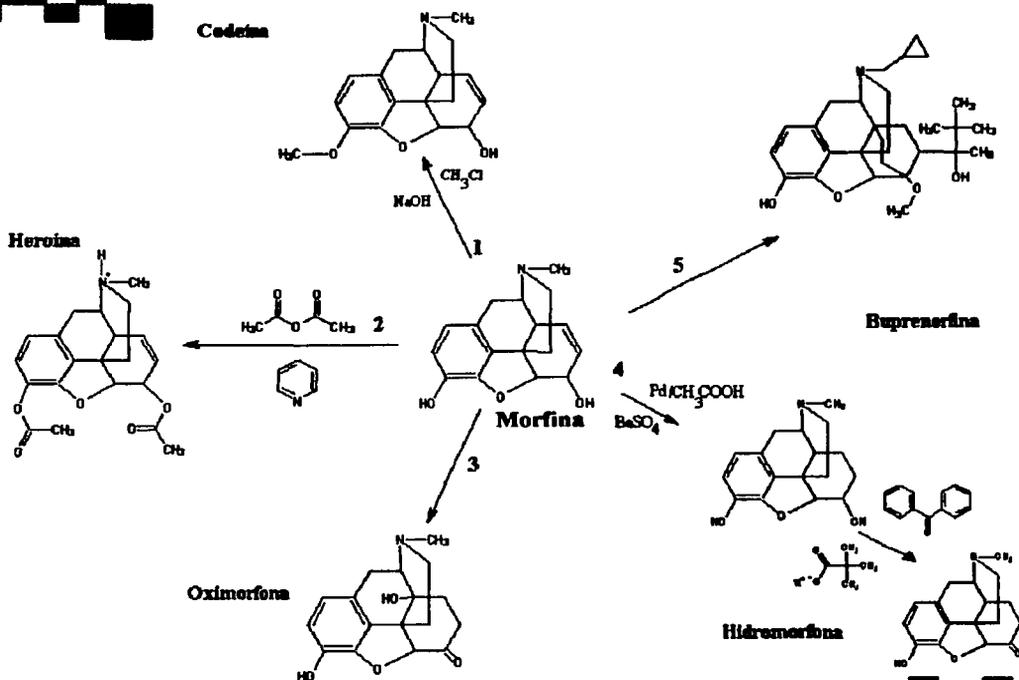


Fig. 12 Representación de las principales reacciones para obtener los compuestos semisintéticos de la morfina. Se describe una a una más adelante.

Los fundamentos de las metodologías son los siguientes:

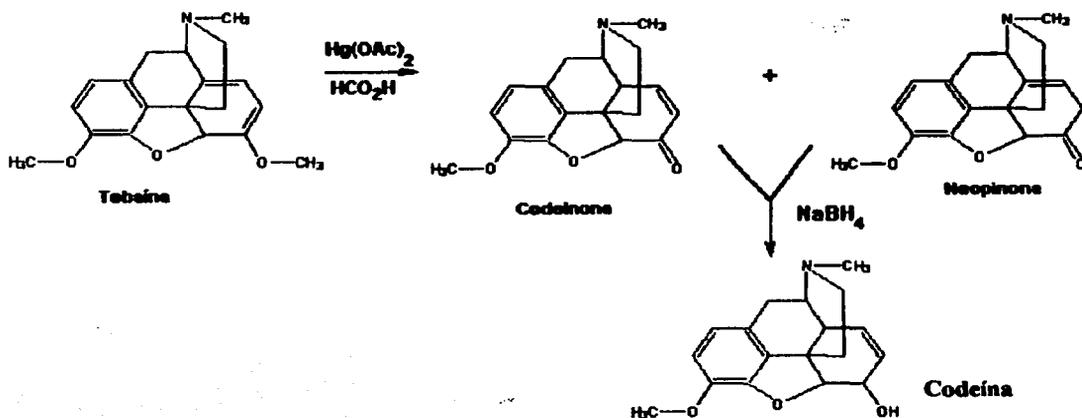
Codeína: Como se observa en la figura 12, una manera de obtener la codeína es por la Síntesis de Williamson a partir de morfina, pero hoy en día se prefiere obtenerla a partir de la tebaína y el acetato de mercurio en ácido fórmico. Dauben, 1979 (23)

El acetato de mercurio puede reaccionar con un carbono insaturado para formar un enlace carbono-mercurio del acetato hidroxialquilméricúrico, reacción que se conoce con el nombre de oximercurización, la posterior reducción e hidrólisis con el ácido fórmico permite la obtención de una mezcla de dos compuestos: la codeinona y neopinona. La codeinona puede reaccionar con el borohidruro de sodio para formar el alcohol correspondiente, ya que este es un agente reductor selectivo de aldehídos o cetonas.

La reacción se representa como sigue:

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

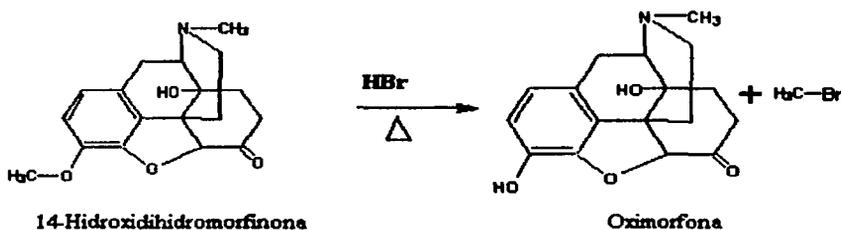
SÍNTESIS



Heroína: El método de síntesis de la heroína, se representa en la figura 12 con el número 2, la reacción se da por la acetilación de la morfina, utilizando anhídrido acético y piridina.

Oximorfona: La metodología para sintetizar la oximorfona refiere hoy en día utilizar como materia prima a la 14-hidroxi-dihidrocodeinona en vez de la morfina como se indica en la figura 12 con el número 3, debido al mejor rendimiento de esta reacción y a que hoy en día se cuenta con esta materia prima. Weiss, 1953 (129)

La reacción que se lleva a cabo es muy sencilla, ya que comprende únicamente la rotura del éter utilizando un exceso del ácido bromhídrico y calor para obtener el bromuro de metilo y la oximorfona. La reacción se representa como sigue:



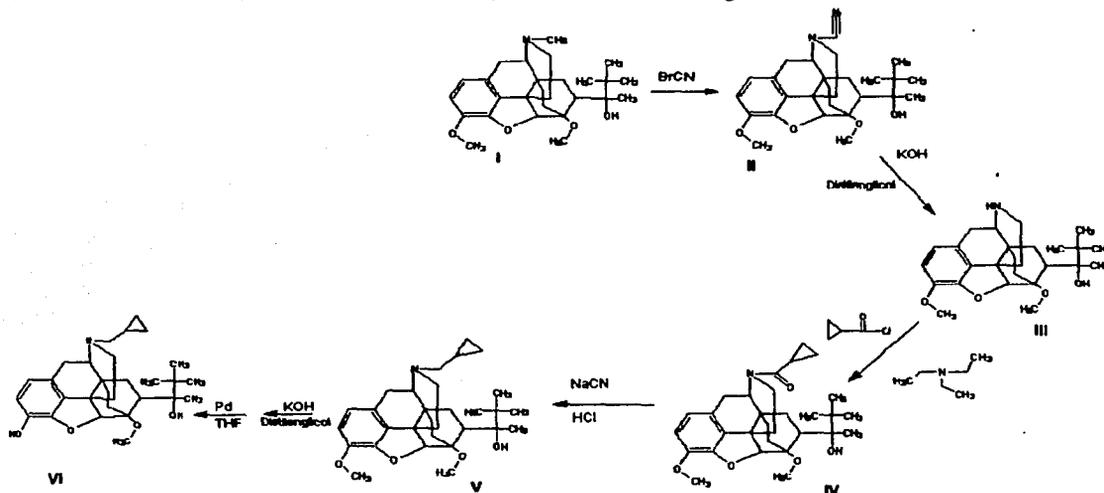
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

SÍNTESIS

Hidromorfona: La morfina se hidrogena en ácido acético diluido utilizando paladio en sulfato de bario como catalizador. La oxidación de la dihidromorfina a su respectiva cetona se realiza calentándola a reflujo utilizando la benzofenona como agente oxidante y el *ter*-butóxido de potasio como catalizador. Rapoport, 1950 (103)

En la figura 12, se representan las reacciones principales de esta metodología, identificada con el número 4.

Buprenorfina: La síntesis de buprenorfina es mucho más complicada que los métodos anteriores a partir de la morfina, de tal manera que hoy en día la síntesis se prefiere a partir de derivados como la (hidroximetilbutil)eteno tetrahidrotebaína (I), que reacciona con bromocianuro, lo que permite la sustitución del grupo metilo por el grupo ciano (II), que a su vez puede hidrolizarse en un medio alcalino generado por el hidróxido de potasio en dietilenglicol, para obtener la amina secundaria (III), ésta en presencia del 1-cloro-1-isopropilcetona en trietilamina permite la obtención del N-ciclopropilcarbonil-(hidroximetilbutil)etentetrahidrotebaína (IV). La reducción de este compuesto se puede realizar formando su cianhidrina con cianuro sódico y ácido clorhídrico, el producto obtenido es la N-ciclopropilmetil-(hidroximetilbutil)etentetrahidrotebaína (V). La última reacción comprende una desmetilación, que se logra como antes se mencionó con hidróxido de potasio en dietilenglicol y calentando a reflujo con la subsecuente hidrogenación por paladio en tetrahidrofurano (VI). Las reacciones principales pueden representarse como sigue:

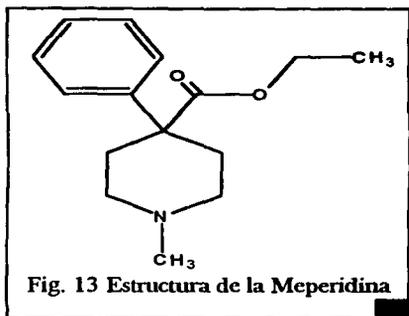


ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

SÍNTESIS

Derivados de la Fenilpiperidina.

Meperidina



Nombre: 1-metil-4-fenil-4-etiloxycarbonilpiperidina Fig. 13

Fórmula condensada: C₁₅H₂₁NO₂

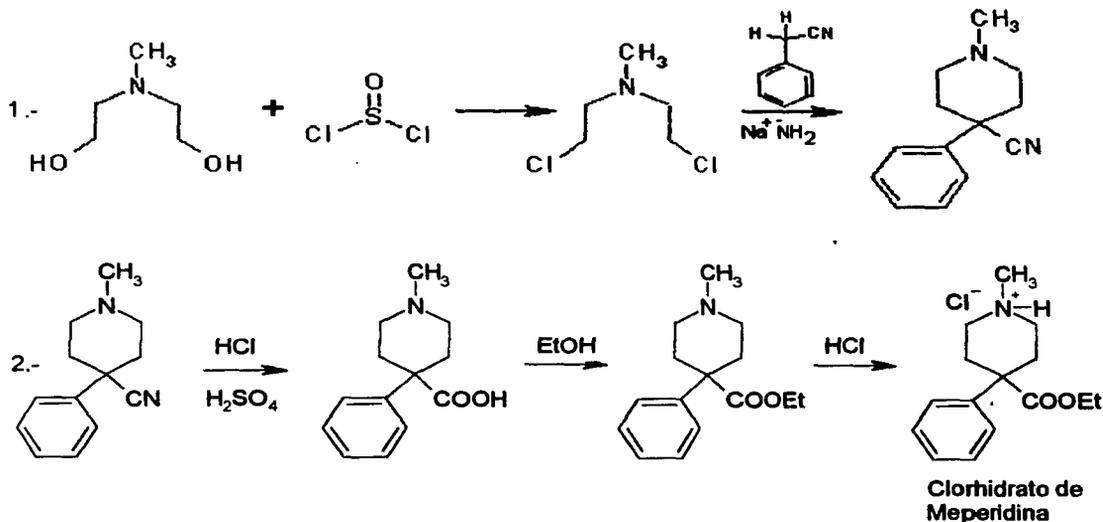
Características físicas: Su peso molecular es de 247.34. Como clorhidrato forma diminutos cristales.

Su punto de fusión es de 186°-189°C. Estable al aire, soluble en agua, acetona y acetato de etilo, poco soluble en alcohol o isopropanol. Insoluble en benceno y éter.

Merck, 1996 (68).

Método de síntesis:

La metodología de obtención se representa por las siguientes reacciones:



La primera reacción representa la obtención de la metil-di(β-cloroetil)amina, sustituyendo los grupos hidroxilos de la N-metildi(hidroxietil)amina por cloro. Cuando el producto obtenido se hace reaccionar con el cianuro de bencilo permite la formación del heterociclo correspondiente. Siting. 1988 (115)

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

SÍNTESIS

El fundamento de la reacción consiste en que el carbono alfa del cianuro de bencilo contiene hidrógenos ácidos, característica que le permite actuar como nucleófilo sobre el carbono unido al cloro en la amina, sustituyéndolo, al ser éste un buen grupo saliente. La amida de sodio es el catalizador de esta reacción. La segunda reacción representa la hidrólisis del nitrilo para obtener el ácido correspondiente que en presencia de un alcohol reacciona para formar un éster, esta reacción se conoce con el nombre de esterificación de Fischer. El producto al ser tratado con ácido clorhídrico da lugar al clorhidrato correspondiente.

Fentanilo

Nombre: N- Fenil - N - [1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinil]propanamida. Fig. 14

Fórmula condensada: $C_{22}H_{28}N_2O$

Características físicas: Su peso molecular es de 336.48. Se presenta en forma de cristales. Es un polvo blanco polimórfico.

Su punto de fusión es de $83^{\circ}-84^{\circ}C$. 1g es soluble en 40 mL de agua, soluble en metanol, poco soluble en cloroformo. Merck, 1996 (68), MICROMEDEX. 2002 (74).

Método de síntesis:

La reacción de la metodología se puede representar como sigue:

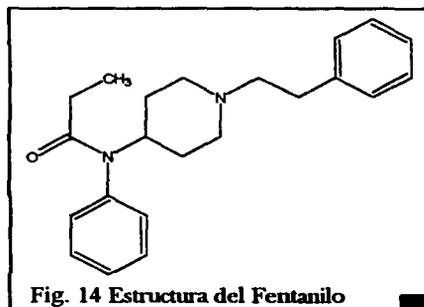
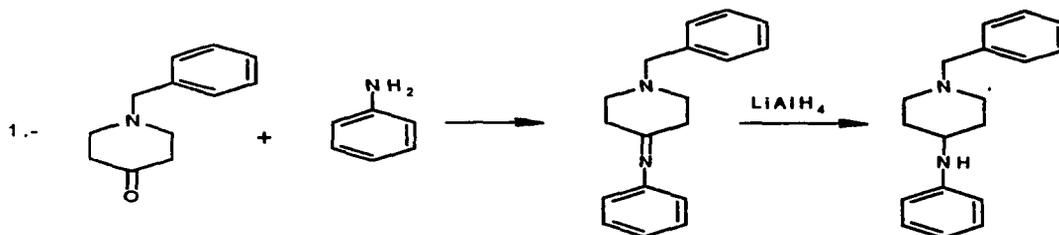
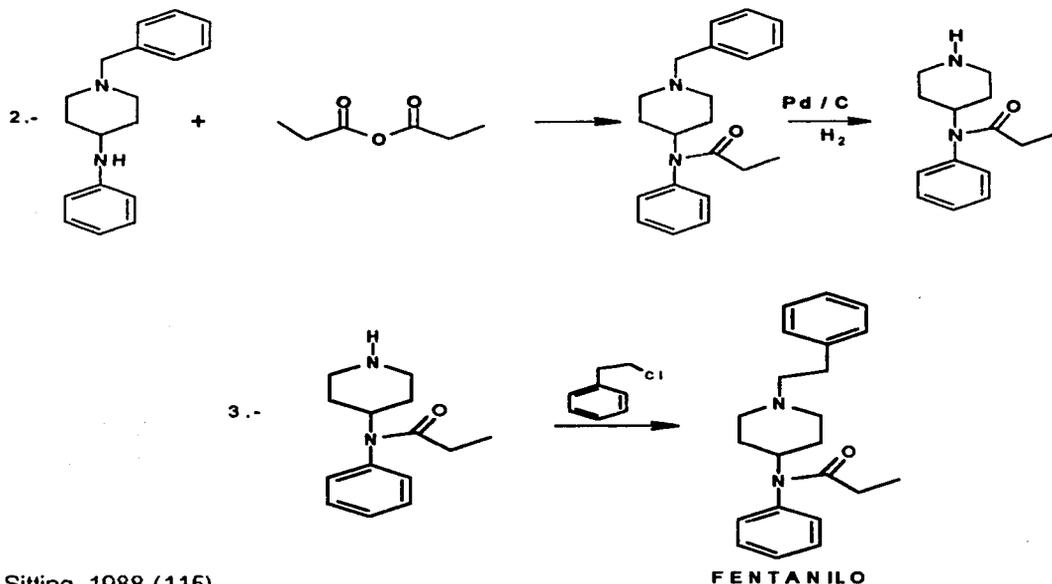


Fig. 14 Estructura del Fentanilo

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

SÍNTESIS

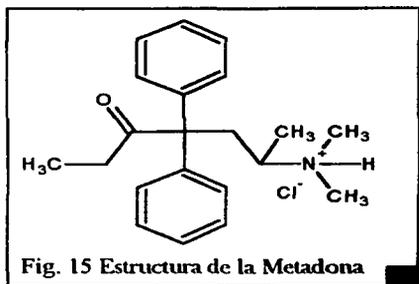


Sitting, 1988 (115).

El fundamento de la metodología como queda evidenciado en las reacciones anteriores comprende en que una amina primaria como la anilina puede sufrir una adición nucleofílica al grupo carbonilo en este caso de cetona, para formar carbinolaminas que se deshidratan espontáneamente para la formación de iminas (reacción 1). El hidruro de litio y aluminio es un agente reductor que permite obtener la amina secundaria. Los electrones libres del nitrógeno de esta amina reaccionan con el anhídrido propiónico para formar la amida. La hidrogenación catalítica posterior con hidrógeno y paladio permiten que la amina primaria formada sea un excelente nucleófilo capaz de sustituir el cloro del cloruro de β -feniletilo para formar el fentanilo.

DERIVADOS DEL DIFENILHEPTANO

Metadona



Nombre: Clorhidrato de 6-Dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona. Fig. 15

Fórmula condensada: $C_{21}H_{28}ClNO$

Características físicas: Su peso molecular es de 345.91. Su punto de fusión es de $235^{\circ}C$. Soluble en 12 g/100 mL de agua, en 8 g/100 mL de alcohol y en 2.4 g/100 mL de

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

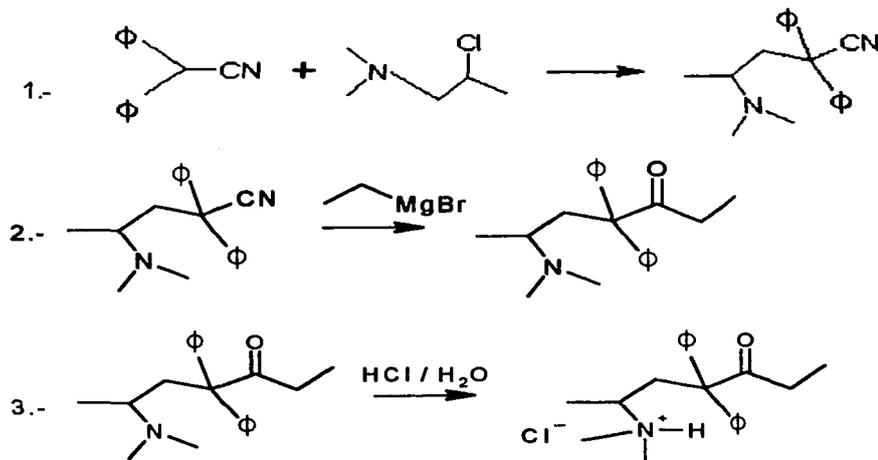
SÍNTESIS

isopropanol. Merck, 1996 (68), MICROMEDEX, 2002 (81).

Método de síntesis:

El difenilacetnitrilo es condensado con 2-cloro-1-dimetilaminopropano, se obtiene el producto llamado 4-(dimetilamino)-2,2-difenilvaleronitrilo que al reaccionar con el reactivo de Grignard, Bromuro de etilmagnesio, permite la formación de la cetona correspondiente. Sittig, 1988 (115).

El proceso se puede representar como sigue:



Clorhidrato de Metadona

El fundamento de la segunda reacción, radica en que los reactivos de Grignard son nucleófilos fuertemente básicos capaces de reaccionar con los nitrilos, primero formando la imina que se hidroliza directamente a cetona.

Propoxifeno

Nombre: α ,4-Dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-2-propioniloxibutano. Fig. 16

Fórmula condensada: $C_{22}H_{29}NO_2$

Características físicas: Su peso molecular es de 339.48. Se presenta en forma de cristales en éter petróleo.

Su punto de fusión es de 75° - 76° C. Merck, 1996 (68), MICROMEDEX, 2002 (70).

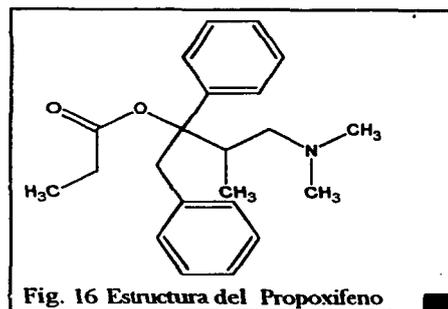


Fig. 16 Estructura del Propoxifeno

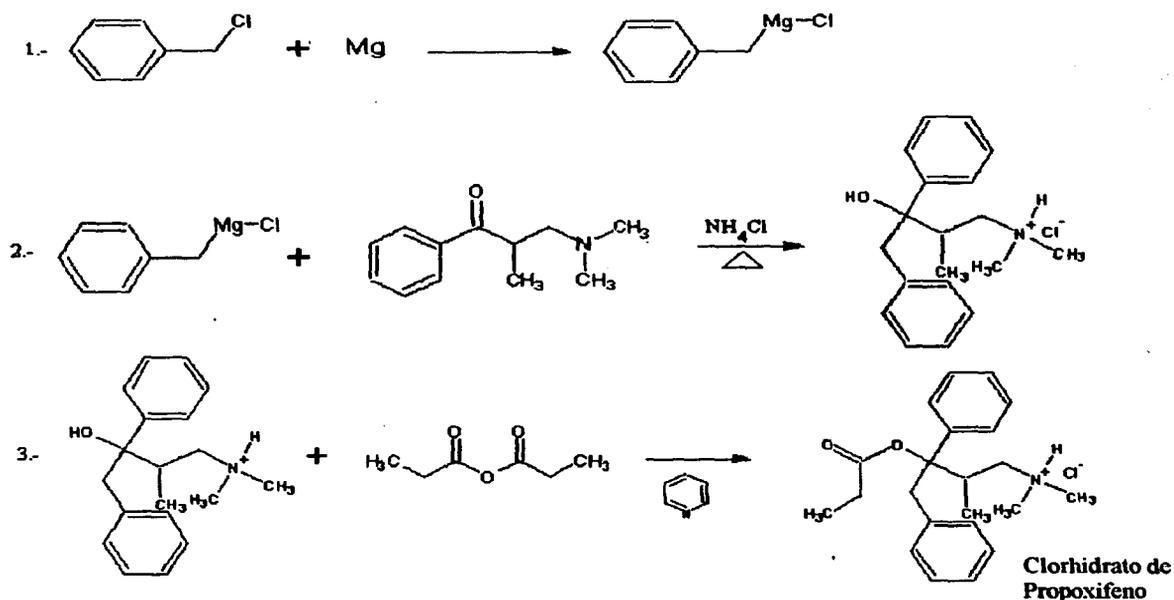
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

SÍNTESIS

Método de síntesis:

Se prepara el cloruro de bencilmagnesio y a éste se le adiciona β-dimetilaminoisobutirofenona. Terminado el proceso, la mezcla se calienta a reflujo por una hora y después se le agrega una solución saturada de cloruro de amonio. El clorhidrato se prepara entonces utilizando ácido clorhídrico. Pohland, 1953 (99).

Las reacciones son las siguientes:



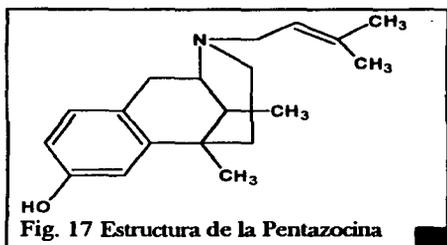
La primera reacción es un ejemplo de un método de preparación de los compuestos organomagnésicos también llamados reactivos de Grignard, ya que en esta reacción se especifica que el producto obtenido es el cloruro de bencilmagnesio, reactivo ampliamente utilizado para la síntesis de alcoholes a partir de un reactivo que contenga el grupo carbonilo. Esta reacción se prefiere ya que cuando uno de estos compuestos de Grignard que funcionan como nucleófilo, reacciona con un aldehído o cetona, la formación del enlace carbono-carbono es bastante rápida y exotérmica primero generando un haluro de alcoximagnesio y de manera espontánea hidrolizándose a un alcohol. El alcohol se utiliza tal como se muestra en la tercera reacción, como un nucleófilo, que puede atacar al grupo carbonilo presente en el anhídrido propiónico y llevar a cabo la reacción de sustitución nucleofílica.

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

SÍNTESIS

DERIVADOS DEL BENZAMORFANO

Pentazocina



Nombre: (2 α ., 6 α ,11R)-1,2,3,4,5,6-Hexahidro-6,11-dimetil - 3 - (3 - metil - 2 - butenil)- 2, 6-metano-3 - benzazocin - 8 - ol. Fig. 17

Fórmula condensada: C₁₉H₂₇NO

Características físicas: Su peso molecular es de 285.43. Sus cristales se obtienen de la cristalización

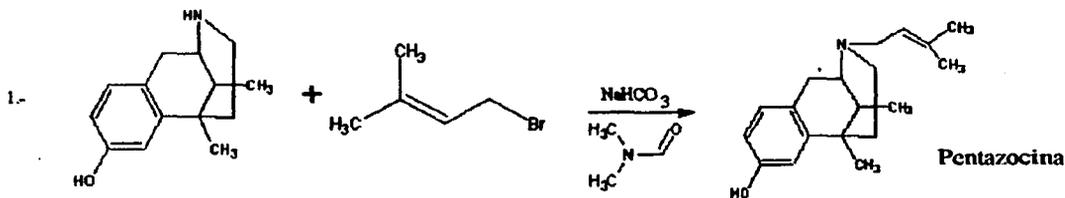
de metanol más agua. Es un polvo blanco.

Su punto de fusión es de 145°-147°C. Insoluble en agua, soluble en alcohol y muy soluble en diclorometano. Merck, 1996 (68), MICROMEDEX, 2002 (87).

Método de síntesis:

Para la síntesis de la pentazocina se utilizan como materias primas 5,9 - dimetil -2' - hidroxil - 6, 7 - benzomorfan y 1-Bromo-3-metil-2-buteno que se calienta a reflujo junto con bicarbonato de sodio y dimetilformamida. Archer, 1964 (5).

Las reacción se representa como sigue:



Como puede observarse el reactivo que utiliza esta reacción es un derivado del benzamorfan, que ha sufrido una reacción de Mannich, reacción característica de las aminas, este compuesto gracias al par de electrones libres del nitrógeno puede desplazar fácilmente al bromo presente en el 1- bromo- 3 - metil - 2 - buteno, ya que éste es un buen grupo saliente. May, 1958 (64).

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

SÍNTESIS

DERIVADOS DEL MORFINANO

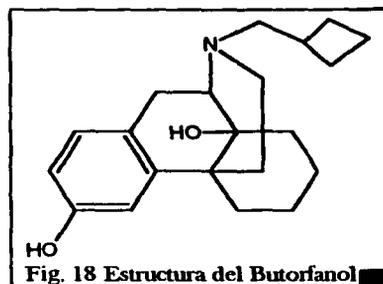
Butorfanol

Nombre: 17-(Ciclo butilmetil)morfinan-3,14-diol o N-ciclobutilmetil-3,14-dihidroximorfinano. Fig. 18

Fórmula condensada: $C_{21}H_{29}NO_2$

Características físicas: Su peso molecular es de 327.47. Se presenta como sólido.

Su punto de fusión es de 215°-217°C. Merck, 1996 (68).

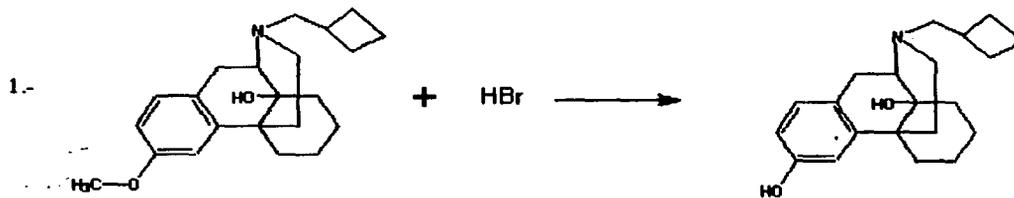


Método de síntesis:

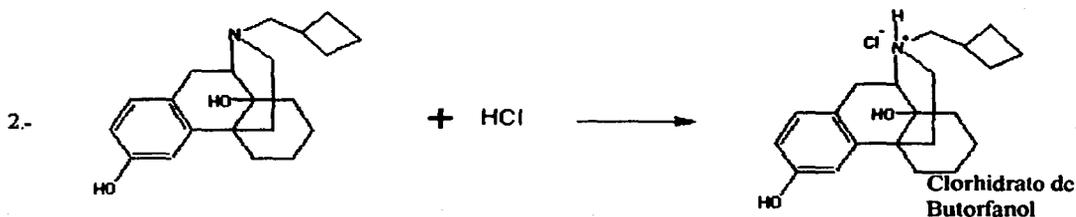
Metodología: Se utiliza una mezcla de N-ciclobutilmetil-14-hidroxi-3-metoximorfinano que se hace reaccionar con ácido bromhídrico. Sitting, 1988 (115).

La reacción principal implica el rompimiento del éter en presencia del ácido bromhídrico para obtener el fenol.

La reacción se representa como sigue:



La obtención del clorhidrato se produce al agregar ácido clorhídrico.



ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

SÍNTESIS

Levorfanol

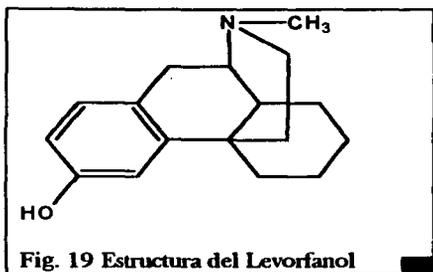


Fig. 19 Estructura del Levorfanol

Nombre: 17- Metilmorfinan-3-ol

Fórmula condensada: C₁₇H₂₃NO

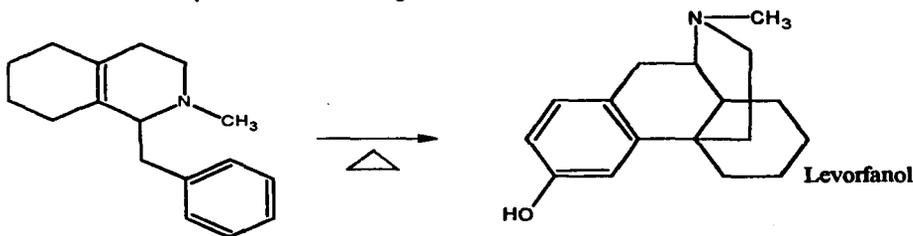
Características físicas: Su peso molecular es de 257.38. Se presenta en forma de cristales.

Su punto de fusión es de 198°-199°C. Se puede encontrar como tartrato dihidratado cuyo punto de fusión es de 113-115°C. 1g se disuelve en 45 mL de agua, 110 g de alcohol y 50 g de éter. Merck, 1996

(68).

Metodología: El levorfanol se prepara a partir de la mezcla racémica del 2-metil-1-bencil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina en altas temperaturas.

La reacción se representa como sigue:



ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

Antecedentes.

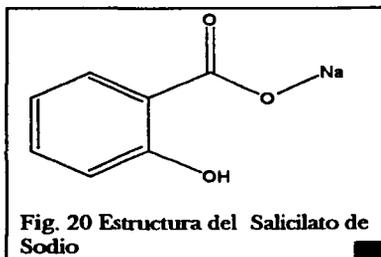
Aunque el uso de fármacos analgésicos sintéticos desde el punto de vista terapéutico es relativamente reciente, no significa que no se conocieran sustancias capaces de quitar el dolor en el pasado, una evidencia es la descripción, que a mediados de 1700, Edmund Stone refiere: "He obtenido buenos resultados con la corteza del sauce para curar fiebres y malestares"

Cien años después Leroux demuestra que el ingrediente activo de la corteza del sauce es la salicina

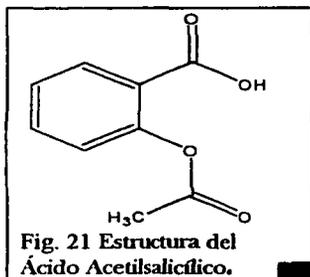
Goodman, 1996 (37)

Características físicas y síntesis.

DERIVADOS DEL ÁCIDO SALICÍLICO



Ácido Acetilsalicílico



Nombre: Ácido 2-(acetiloxi)benzoico. Fig. 21

Fórmula condensada: C₉H₈O₄

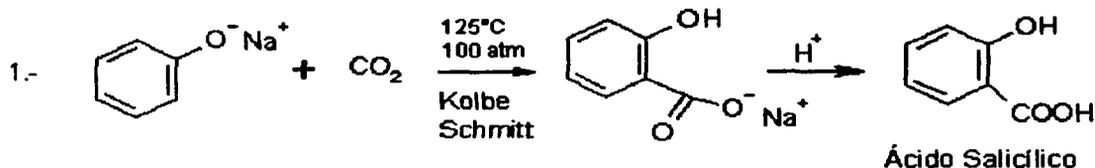
Características físicas: Su peso molecular es 180.16. Su cristalización puede realizarse de acetona obteniéndose cristales en forma de agujas. Es inodoro, con un punto de fusión de 135°C. No es estable, ya que se hidroliza rápidamente y cuando esto sucede adquiere un olor a ácido acético. Un gramo se disuelve en 300mL de agua a temperatura ambiente, en 100mL de agua caliente, en 5mL de alcohol y en 17mL de cloroformo. Merck. 1996 (68).

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

1.- Obtención del Ácido Salicílico

El método de síntesis se puede representar como sigue:

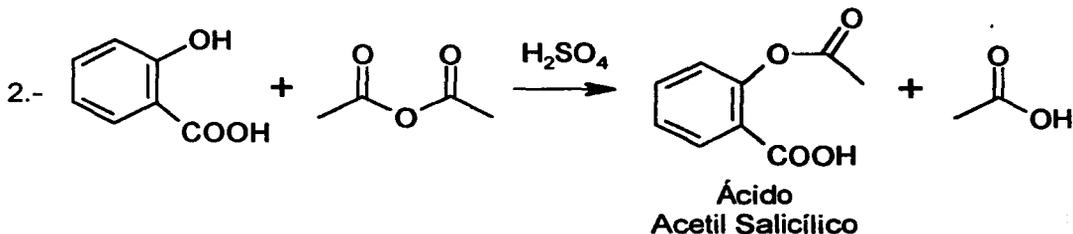


Este proceso lleva su nombre por su descubridor, Hermann Kolbe que hace más de cien años pudo sintetizar el ácido salicílico. Esta reacción puede explicarse ya que el sustituyente oxoanión es un activador muy potente que le permite al compuesto aumentar su nucleofilicidad y reaccionar con el dióxido de carbono. Además el equilibrio termodinámico permite que predomine la sustitución en posición orto y no en para, debido a que el ión fenóxido es una base muy fuerte y a sus expensas termodinámicamente es más estable la formación de la base más débil, que en este caso es la formada por el anión salicilato ($K_a = 1.06 \times 10^{-3}$) que aquella derivada por el anión *p*-hidroxibenzoato ($K_a = 3.3 \times 10^{-5}$). Sittig, 1988 (115)

Otro método de obtención del ácido salicílico es por la oxidación microbológica del naftaleno.

2.- Obtención del ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico se obtiene a partir del ácido salicílico que se hace reaccionar con anhídrido acético en medio ácido como H_2SO_4 (ácido sulfúrico). La reacción es como sigue:

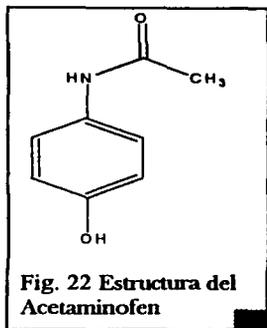


ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

DERIVADOS DEL *p*-AMINO FENOL.

Acetaminofen



Nombre: N-(4-Hidroxifenil)acetamida o Paracetamol Fig. 22

Fórmula condensada: $C_8H_9NO_2$

Características físicas: Su peso molecular es de 151.17. Se presenta en forma de prismas largos monocíclicos que se obtienen en agua.

Su punto de fusión es de 169°-170.5°C. Poco soluble en H_2O fría, más soluble en H_2O caliente, soluble en metanol, etanol, acetona, etilacetato y PMF. Merck, 1996 (68), MICROMEDEX, 2002 (86).

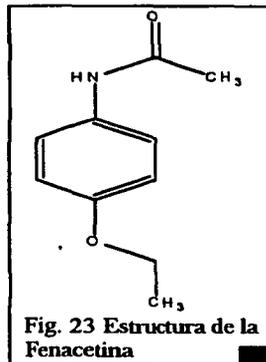
Nombre: N-(4-Etoxfenil)acetamida Fig. 23

Fórmula condensada: $C_{10}H_{13}NO_2$

Características físicas: Su peso molecular es de 179.22. Se presenta en forma de cristales finos.

Su punto de fusión es de 134°-137°C. Un gramo se disuelve en 15mL de etanol, en 14mL de cloroformo, en 90mL de éter y en 82mL de agua hirviendo. Merck, 1996 (68)

Fenacetina



La síntesis de estos compuestos parte de la anilina, la metodología refiere obtener primero el acetaminofén o paracetamol y después la fenacetina.

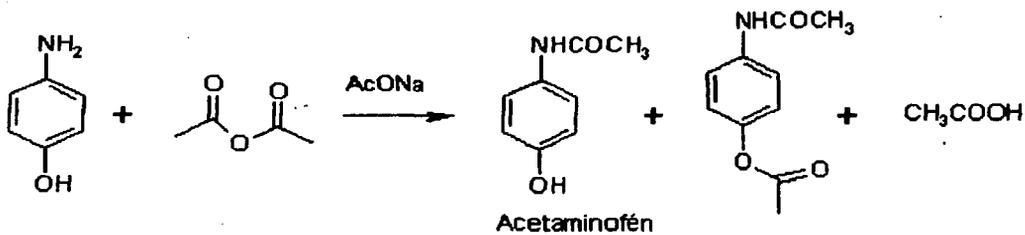
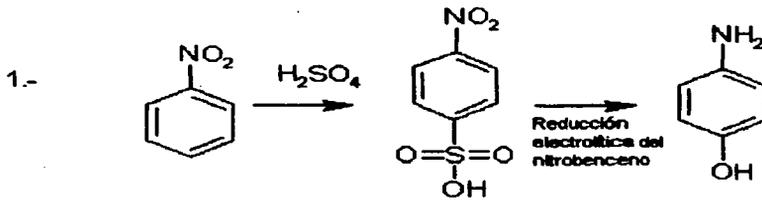
Método de Síntesis:

Se obtiene por la sulfonación del nitrobenzenceno y posterior reducción electrofítica del ácido *p*-nitrobenzensulfónico obtenido para dar el *p*-aminofenol. Éste reacciona con anhídrido acético a 40°C en presencia de acetato de sodio anhidro. Sitting, 1988 (115)

La reacción se puede representar en dos pasos, como sigue:

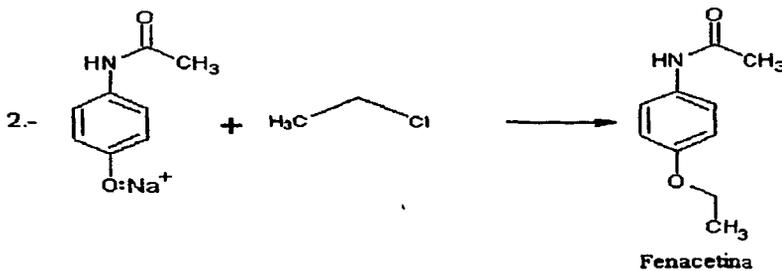
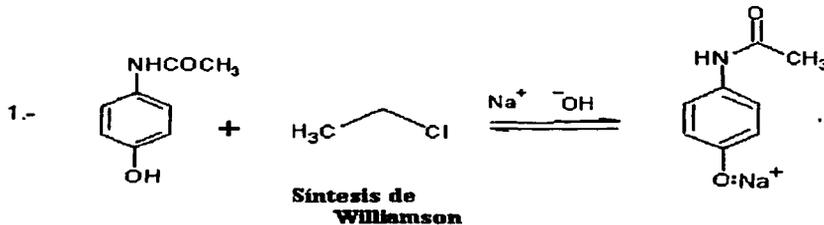
ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS



Los anhídridos de ácido pueden reaccionar con aminas para formar amidas, este tipo de reacción comprende una sustitución nucleofílica.

Para la síntesis de la fenacetina se requiere una reacción que se representa como sigue:



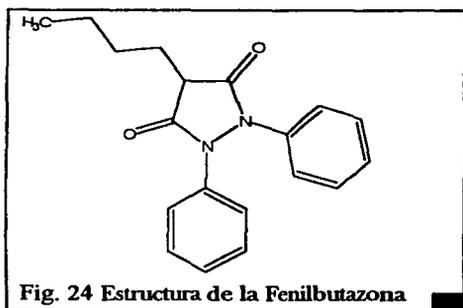
ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

La síntesis de éteres de Williamson es un método establecido desde hace ya mucho tiempo. Es una reacción sencilla que comprende una sustitución nucleofílica de un haluro de alquilo y un alcóxido.

DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA

Fenilbutazona



Nombre: 4-Butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidinediona. Fig. 24

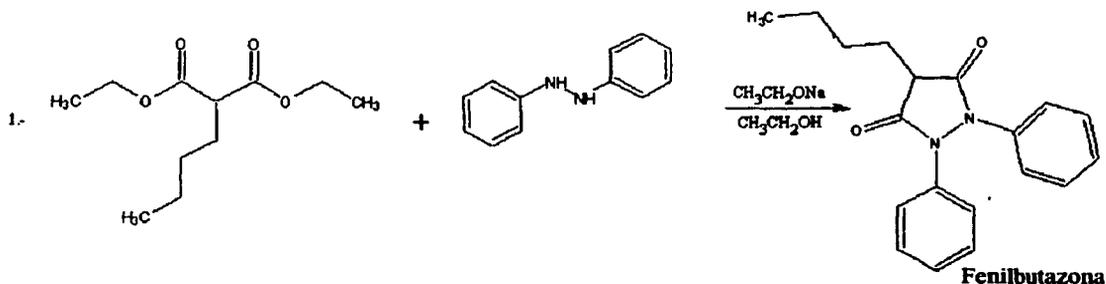
Fórmula condensada: $C_{19}H_{20}N_2O_2$

Características físicas: Su peso molecular es de 303.38. Se presenta en forma de cristales que se obtienen en etanol.

Su punto de fusión es de 105° . Es soluble en H_2O a $22.5^\circ C$, su pK_a :4.5. Merck, 1996 (68), MICROMEDEX, 2002 (88).

Método de Síntesis.

La metodología refiere utilizar N-butilmalonato de dietilo e hidrazobenceno. Sitting, 1988 (115)
La reacción se representa como sigue:



Como puede observarse la reacción comprende una sustitución nucleofílica, donde los electrones libres de los grupos amino pueden atacar libremente a los grupos carbonilo del malonato de dietilo.

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

Dipirona

Nombre: Ácido [(2,3-Dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino]metanosulfónico monohidratado o Metamizol Fig. 25

Fórmula condensada: $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$

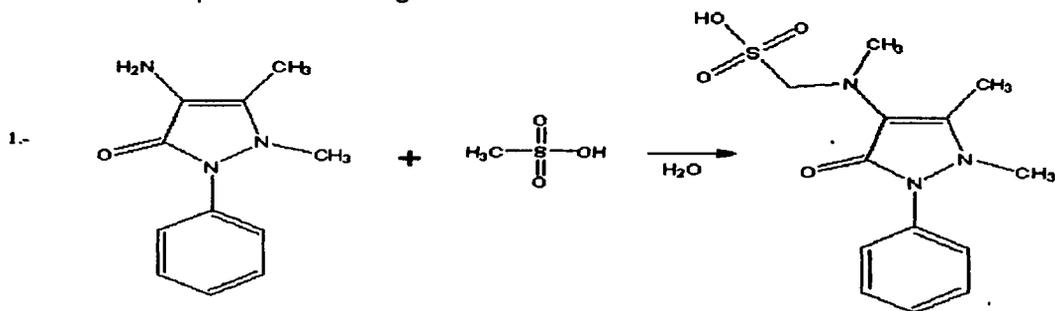
Características físicas: Su peso molecular es de 351.36. Se presenta en forma de cristales diminutos que se obtienen en soluciones alcalinas.

1g es soluble en 1.5mL de agua, prácticamente insoluble en éter, acetona, benceno y cloroformo. Con el sol cambia de color a ligeramente amarillo.

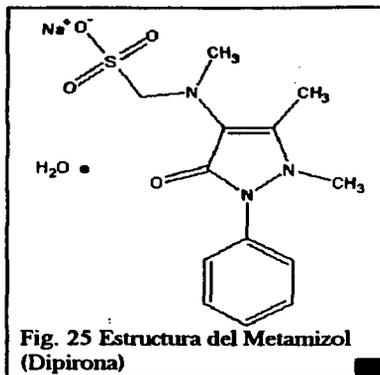
Merck, 1996 (68).

Método de Síntesis.

La reacción se representa como sigue:



Como puede observarse la reacción es una metilación del grupo amino con el ácido metanosulfónico que en un medio acuoso tiene excelentes resultados. Mutschler, 1995 (95).



ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

Oxifenbutazona

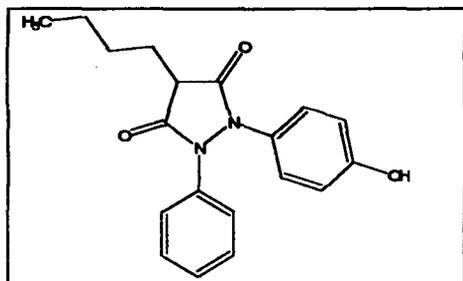


Fig. 26 Estructura de la Oxifenbutazona

Nombre: 4-Butil-1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-3,5-pirazolidinediona. Fig. 26

Fórmula condensada: C₁₉H₂₀N₂O₃

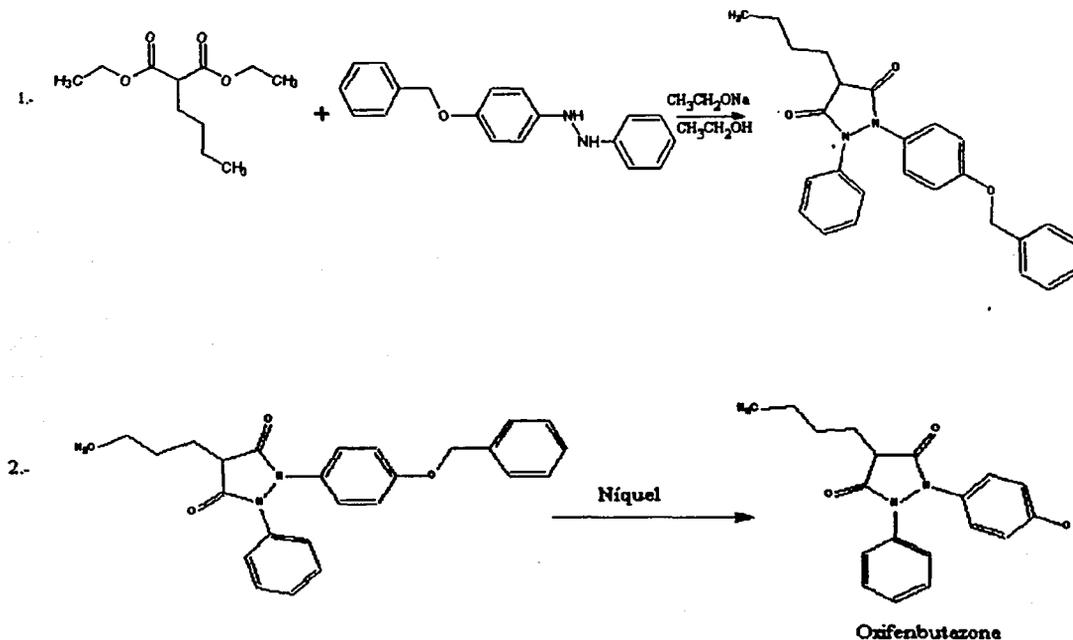
Características físicas: Su peso molecular es de 324.38. Monohidratado se presenta en forma de cristales.

Su punto de fusión es de 96°C. Merck, 1996 (68).

Método de Síntesis.

Se hace reaccionar a reflujo n-Butilmalonato de dietilo y p-benciloxi hidrazobenceno para obtener 1-(p-benciloxifenil)-2-fenil-4-n-butil-3,5-dioxo-pirazolidina, sólido en forma de agujas blancas pequeñas que se funden a 132°C-133°C. Este producto es suspendido en acetato de etilo en presencia de Níquel (Raney) para obtener el grupo fenólico libre. Sitting, 1988 (115)

La reacción se representa como sigue:



ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

Como puede observarse la reacción es muy similar a la reacción para la obtención de fenilbutazona, con la única diferencia de que se requiere una reducción final para obtener el producto deseado.

DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO

Ibuprofeno

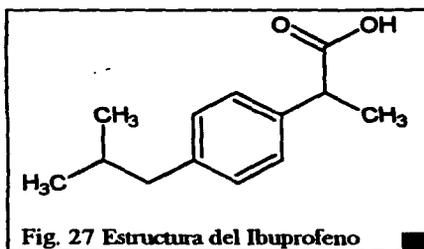
Nombre: Ácido α -Metil-4-(2-metilpropil)fenilacético o Ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico. Fig. 27

Fórmula condensada: $C_{13}H_{18}O_2$

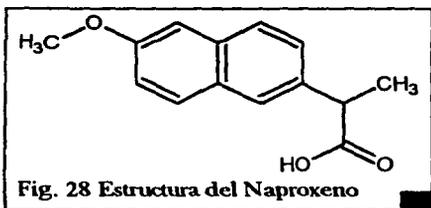
Características físicas: Su peso molecular es de 206.28. Es un sólido estable incoloro y cristalino.

Su punto de fusión es de $75-77^{\circ}C$. Fácilmente soluble

en la mayoría de los disolventes orgánicos. Relativamente insoluble en H_2O . Merck, 1996 (68).



Naproxeno



Nombre: (S)-6-Metoxi- α -metil-2-naftalenacético o Ácido d-(6-metoxi-2-naftil)propiónico. Fig. 28

Fórmula condensada: $C_{14}H_{14}O_3$

Características físicas: Su peso molecular es de 230.26. Forma cristales en acetona-hexano. Su punto de fusión es de $152-154^{\circ}C$. Soluble en 25 partes de

etanol, 20 partes de metanol, 15 partes de cloroformo y 40 partes de éter. Prácticamente insoluble en agua. Merck, 1996 (68).

Los métodos de obtención de los dos compuestos son muy parecidos, por lo que a continuación se muestran algunos ejemplos de síntesis.

Ibuprofeno.

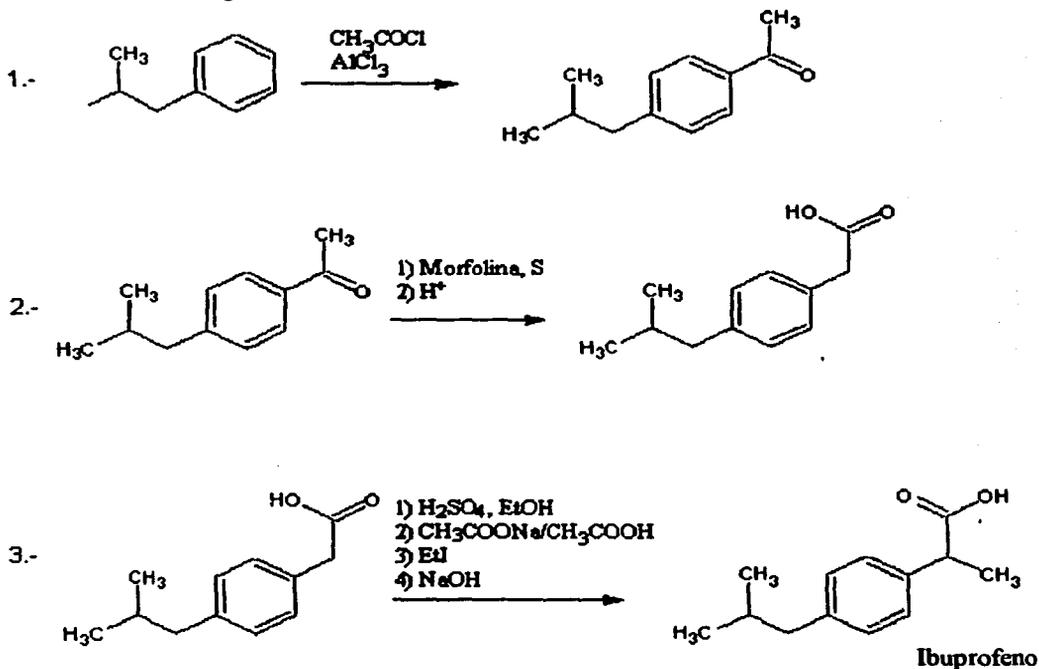
El isobutilbenceno se acetila para dar isobutil acetofenona que en presencia de azufre y morfolina se calienta a reflujo por 16 horas, se enfría, se le añaden ácido acético y ácido

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

clorhídrico concentrado, la mezcla se pone al reflujo por 7 horas. El aceite obtenido se extrae con éter el cual se elimina por evaporación y el residuo se esterifica por calentamiento a reflujo con etanol y ácido sulfúrico concentrado durante 5 horas. Tras la purificación se obtiene el 4-isobutilfenilacetato que junto a el etóxido de sodio y carbonato de etilo se deja reaccionar. La reacción del matraz se hace pasar por una columna de Fenske y se le agrega ácido acético glacial. Se destila para dar el 4-isobutilfenilmalonato de etilo. Este compuesto se calienta a reflujo con etóxido de sodio disuelto en etanol absoluto y yoduro de etilo. A continuación se extrae y se evapora a sequedad. El aceite residual se mezcla y se calienta a reflujo con hidróxido de sodio, agua y etanol al 95%. La solución anterior se diluye con ácido clorhídrico para dar el ácido malónico que es colectado y secado al vacío, se calienta en un baño de aceite hasta que la descarboxilación cese. Sitting, 1988 (115)

La reacción es la siguiente:



Naproxeno

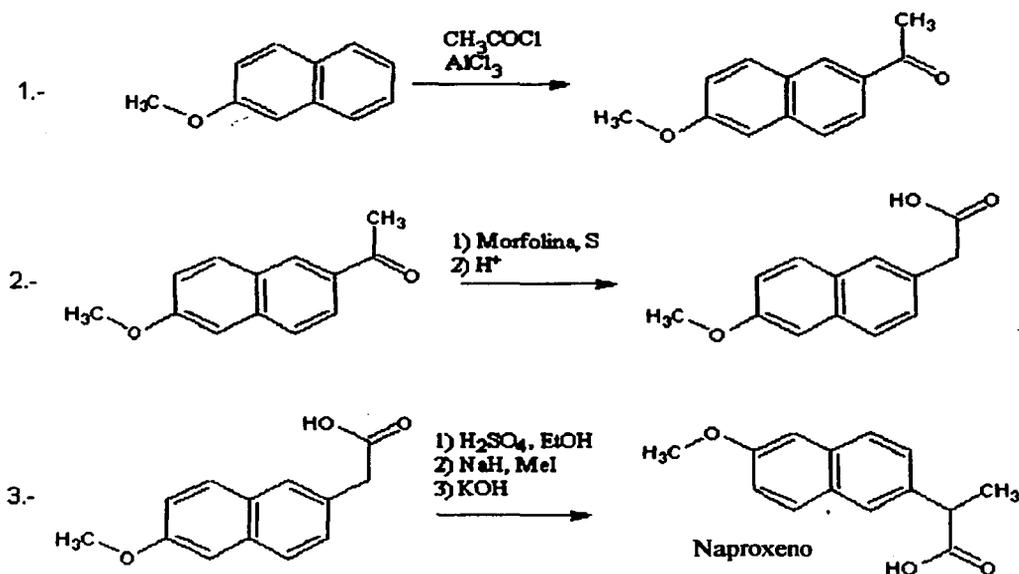
Un método de síntesis muy similar se utiliza para el naproxeno. El 6-metoxinaftaleno sufre una acilación con el cloruro de acetilo y cloruro de aluminio produciendo el ácido 6-metoxi-2-

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

naftilacético, que calentado a reflujo con azufre y morfolina se hace reaccionar en etanol con ácido sulfúrico concentrado, se calienta a reflujo durante 17 horas. Una vez pasado este tiempo, la solución se diluye con agua y el producto se extrae con benceno. La fase orgánica se lava con bicarbonato de sodio y se evapora al vacío. Se procede a la alquilación con el yoduro de metilo y con el hidruro de sodio en dimetoxietano. El producto termina hidrolizándose en presencia de hidróxido de potasio. Harrison, 1970 (40).

La reacción es la siguiente:



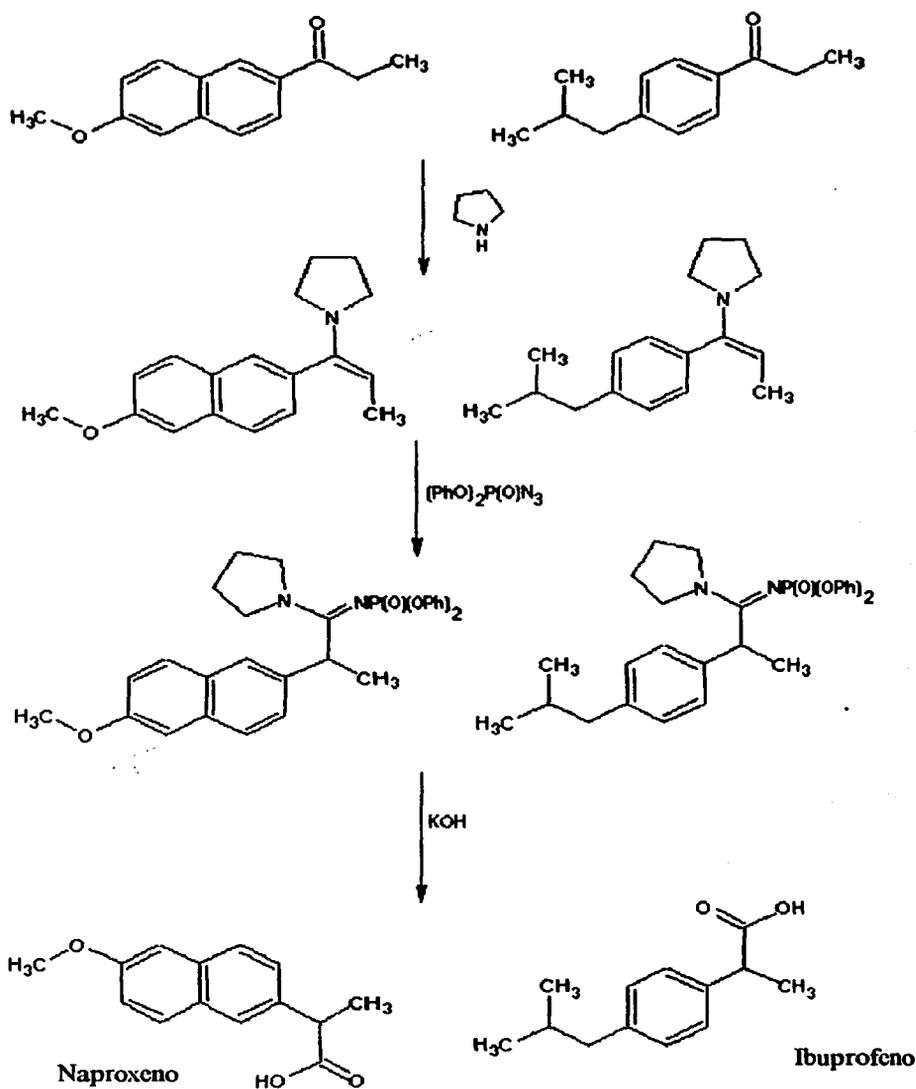
De acuerdo a estas dos metodologías, el primer paso de la reacción se lleva a cabo por una acilación de Friedel-Crafts, a partir de un haluro de acilo para dar un acilbenceno.

La segunda reacción se conoce como de Wilgerodt-Kindler, con la cual podemos alargar la cadena y obtener el ácido correspondiente. La tercera reacción comprende una esterificación y una alquilación así como una última hidrólisis para obtener los dos derivados del ácido propiónico.

Sin embargo hoy en día, se han desarrollado numerosos métodos para la síntesis de estos dos fármacos, como aquél que utiliza como reactivo la fosforazida de difenilo. Shiori, 1978 (112).

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES SÍNTESIS

Las reacciones principales son las siguientes:



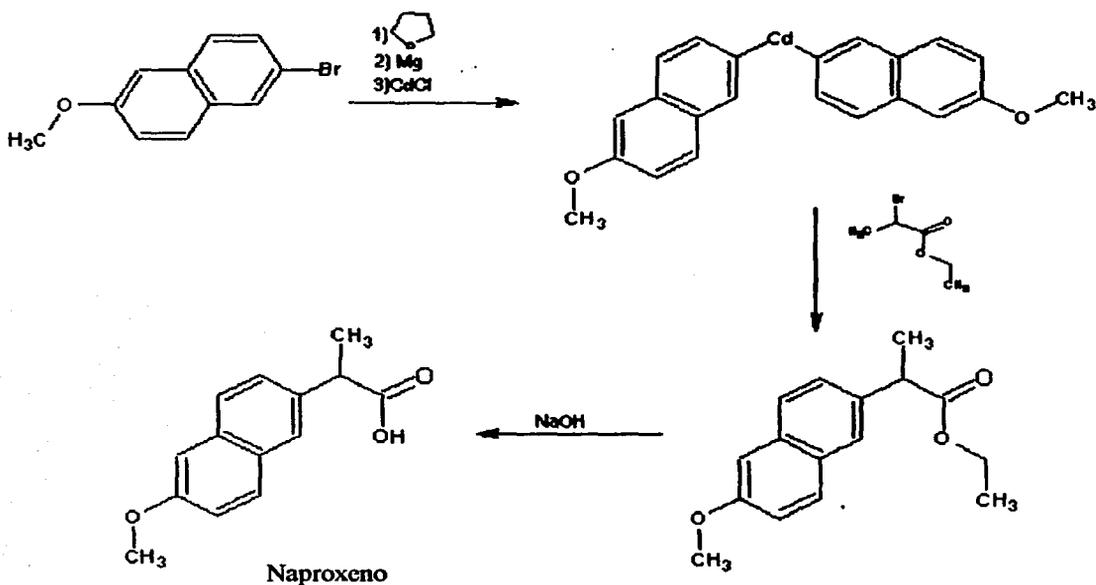
Por último es importante mencionar que en los últimos años, se ha desarrollado un método sumamente eficiente para la obtención del naproxeno, que comprende utilizar 2-

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

bromopropionato de etilo en tetrahidrofurano mezclado con 2-bromo-6-metoxinaftaleno y magnesio para que se lleve a cabo una reacción de adición. Después de que la adición fue completa, se añade cloruro de cadmio y la mezcla resultante, se pone al reflujo para obtener una solución de di-(6-metoxi-2-naftil)cadmio a la cual se le añade 2-bromopropionato de etilo en tetrahidrofurano. El producto es hidrolizado añadiendo hidróxido de sodio Sittig, 1988 (115)

La reacción se representa como sigue:



El fundamento de la metodología comprende en formar un reactivo de Grignard, el bromuro del propionato de etilmagnesio. El cadmio a su vez es muy electronegativo, por lo que al añadirse el reactivo de Grignard sufre una transmetalación o intercambio metálico lo que le permite al nuevo compuesto sustituir al bromo presente en el 2-bromopropionato de etilo. El producto obtenido de la reacción sufre entonces una hidrólisis básica para obtener el naproxeno.

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

Fenoprofeno

Nombre: Ácido α -metil-3-fenoxibencenacético o Ácido 2-(3-benzofenil)propiónico. Fig. 29

Fórmula condensada: $C_{15}H_{14}O_3$

Características físicas: Su peso molecular es de 242.27. Se presenta en forma de un aceite viscoso. Su punto de ebullición es de 168-171°C. Su pK_a :7.3, sin embargo su sal de calcio dihidratada cuya fórmula molecular es $C_{30}H_{26}CaO_6 \cdot H_2O$ es un polvo cristalino, soluble en metanol, n-hexanol, agua y cloroformo. Merck, 1996 (68), MICROMEDEX, 2002 (73).

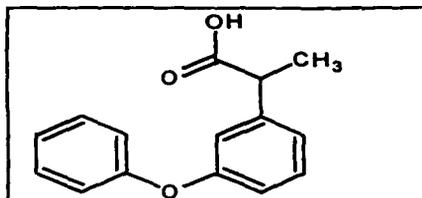


Fig. 29 Estructura del Fenoprofeno

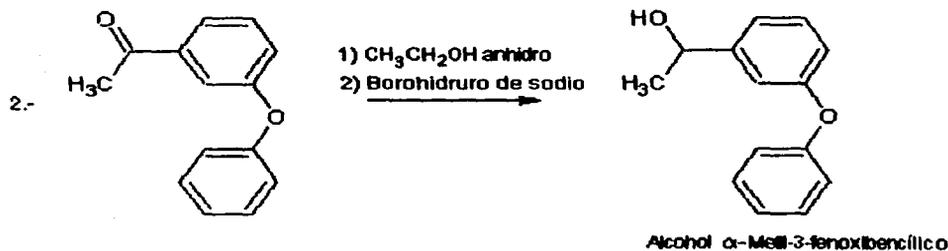
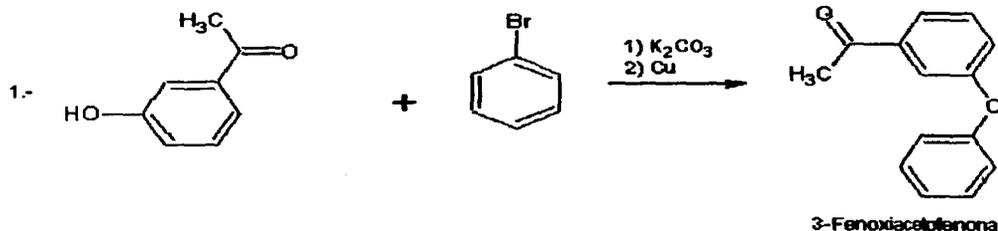
Método de Síntesis.

La metodología puede dividirse en cinco pasos:

- 1.- La obtención de la 3-fenoxiacetofenona
- 2.- Síntesis del Alcohol α -Metil-3-fenoxibencílico
- 3.- Obtención del bromuro correspondiente
- 4.- Obtención del nitrilo
- 5.- Síntesis del Fenoprofeno

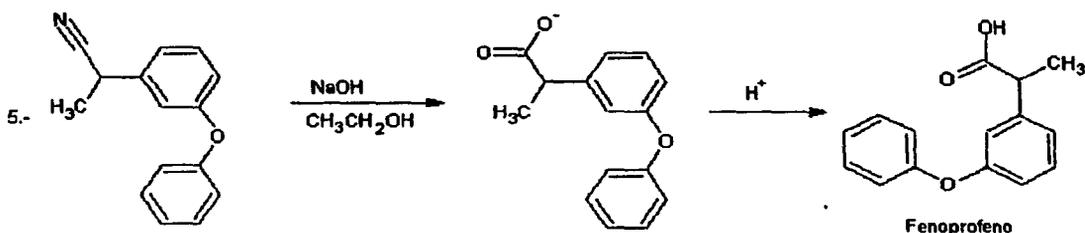
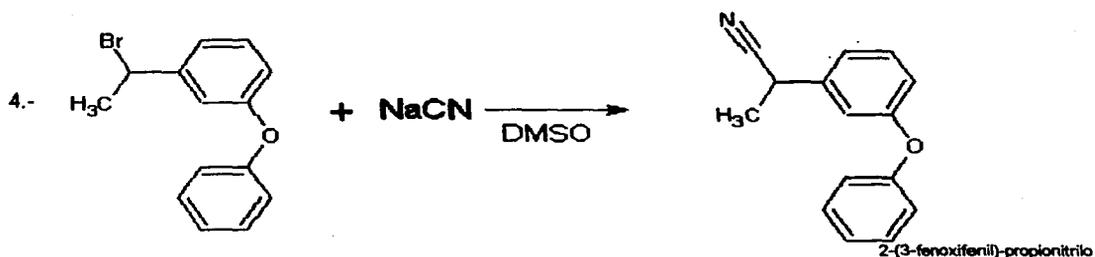
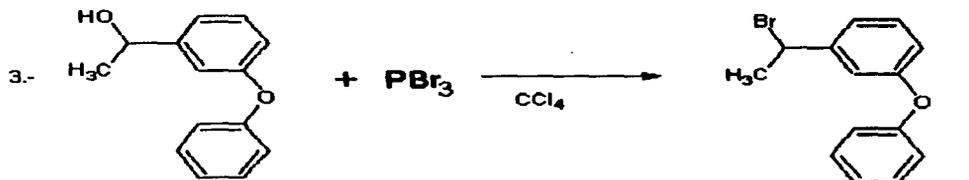
Sitting, 1988 (115)

Las reacciones se representan como sigue:



ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS



La primera reacción comprende una sustitución nucleofílica que permite la formación del éter, la segunda reacción es una reducción. La tercera reacción permite un cambio del grupo funcional. En realidad esta reacción es muy específica por lo que no es muy común utilizarla. La cuarta reacción se trata nuevamente de una sustitución del bromo para obtener el nitrilo, ya que el grupo ciano es un buen nucleófilo y el bromo un buen grupo saliente. La quinta reacción hace evidente que un nitrilo en una base acuosa se hidroliza para dar el ácido carboxílico que en medio básico da lugar a la sal correspondiente, por lo que para aislarlo se necesita una última etapa de acidificación.

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

Ketoprofeno

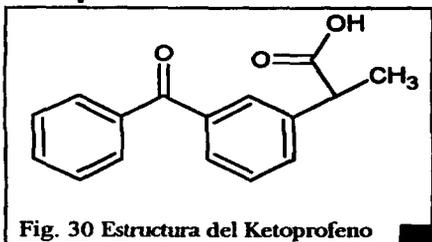


Fig. 30 Estructura del Ketoprofeno

Nombre: Ácido 3-Benzoil- α -metil-fenilacético. Fig. 30

Fórmula condensada: $C_{16}H_{14}O_3$

Características físicas: Su peso molecular es de 254.24. Se presenta en forma de cristales cuando se recristaliza en una mezcla de benceno/éter de petróleo(6:20). Su punto de fusión es 94°C. Soluble

en éter, acetona, cloroformo, DMF, acetato de etilo, poco soluble en agua. Merck, 1996 (68), MICROMEDEX, 2002 (77).

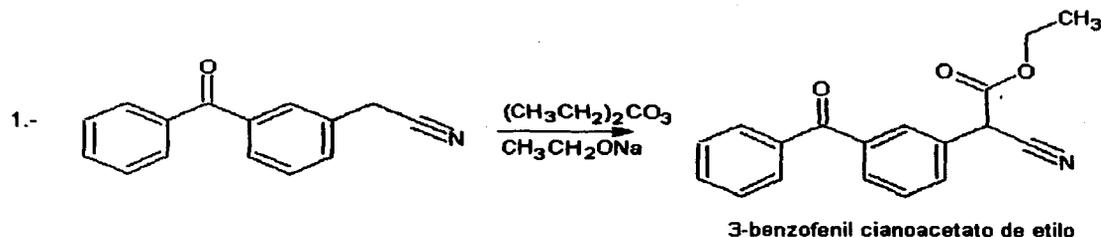
Método de Síntesis.

Se requiere 3-benzoilfenilacetnitrilo y una solución de etóxido de sodio. Los cristales que se forman se filtran y se lavan con dietil éter para dar la sal de sodio del (3-benzoilfenil)cianoacetato de etilo.

Éste compuesto reaccionando con yoduro de metilo en etanol permite la formación del 3-benzoilfenil- α -metilcianoacetato de etilo

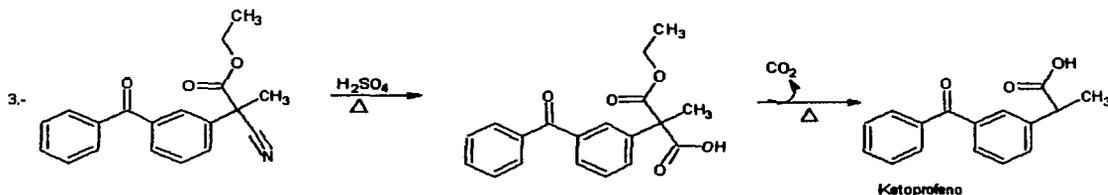
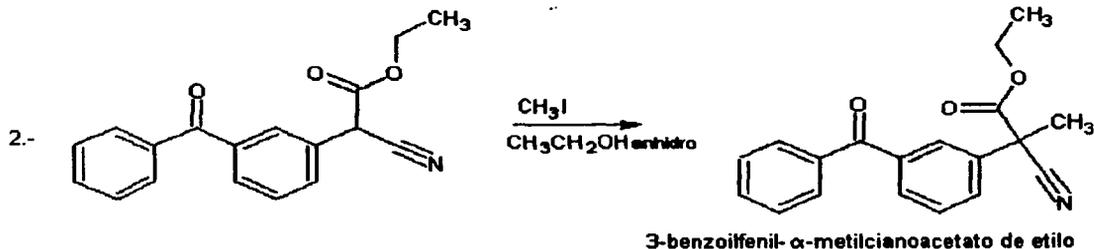
La preparación final consiste en realizar una mezcla de 3-benzoilfenil- α -metilcianoacetato de etilo, ácido sulfúrico concentrado y agua, se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno por 4 horas. Sitting, 1988 (115)

La reacción se representa como sigue:



ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS



Como puede observarse en la primera reacción debido al contenido de hidrógenos ácidos en el acetonitrilo, el carbonato puede hidrolizarse para liberar etanol y formar el cianoacetato. En la segunda reacción observamos una metilación ya conocida tal y como se presenta con el naproxeno, la tercera reacción es una reacción típica de los nitrilos en presencia de ácido sulfúrico que permite la obtención del ácido correspondiente y la hidrólisis del acetato, la posición de dos grupos carboxilo tan cercanos permite que con simple calor ocurra una descarboxilación para obtener el ketoprofeno.

Nombre: Ácido 2-Fluor- α -metil[1,1'-bifenil]-4-acético o Ácido 2-(2-Fluoro-4-bifenil)propiónico. Fig. 31

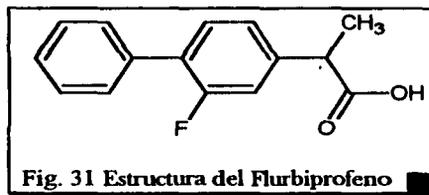
Fórmula condensada: C₁₇H₂₁NO₃

Características físicas: Su peso molecular es de 244.27. Se presenta en forma de cristales en éter petróleo. Su punto de fusión es de 110-111°C. Merck, 1996 (68).

Método de Síntesis.

Una mezcla de 3-acetil-2-fluorobifenilo, azufre y morfolina se ponen al reflujo por 16.5 horas para dar tiomorfolida que se hidroliza por reflujo con ácido acético glacial, ácido sulfúrico concentrado y agua por 24 horas para formar un precipitado crudo de ácido 2-fluoro-4-

Flurbiprofeno

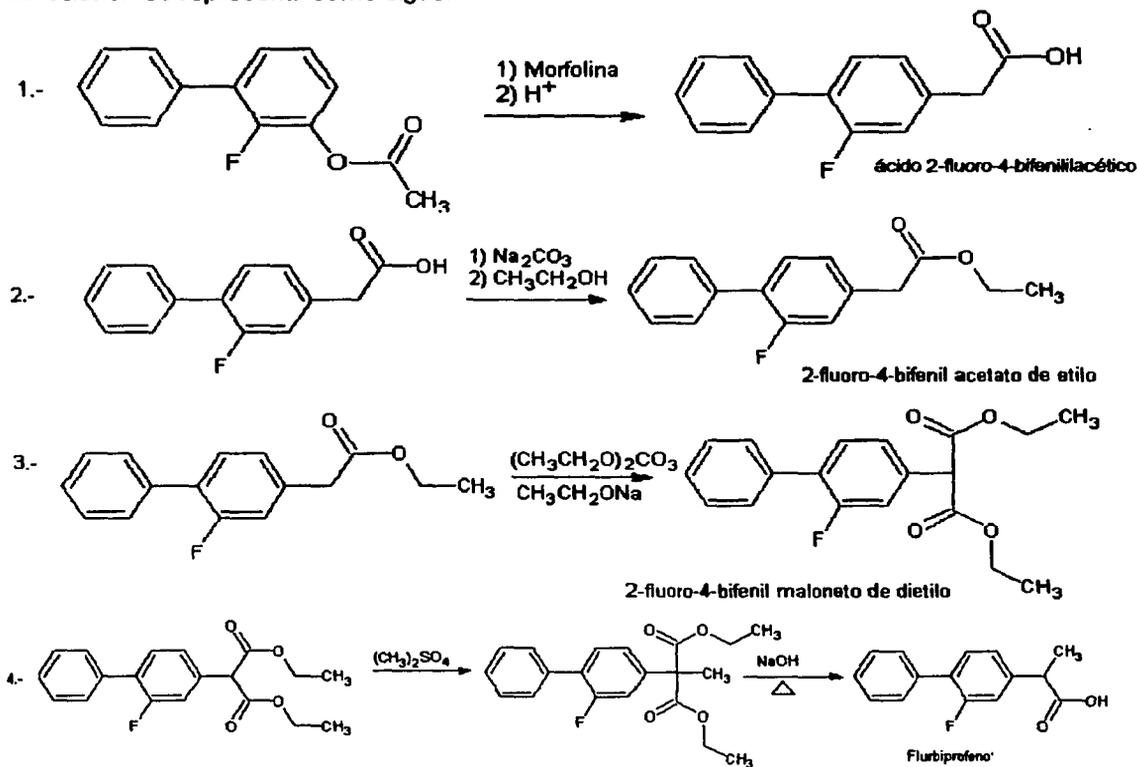


ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

bifenilacético. Éste se esterifica calentando a reflujo por 6 horas con etanol que al combinarse con carbonato de dietilo, etóxido de sodio, dimetilsulfato y carbonato de dietilo permiten la formación del malonato. Éste se hidroliza calentando a reflujo durante 1 hora con hidróxido de sodio y alcohol y se descarboxila calentando a 180°C-200°C por 30 minutos. Sittig, 1988 (115)

La reacción se representa como sigue:



La reacción principal comprende el alargamiento de la cadena y su oxidación, reacción conocida con el nombre de Wilgerodt-Kindler. El producto obtenido reacciona con un alcohol y se lleva a cabo la esterificación de Fischer, que en presencia del anión de dietilo forma el malonato. Éste puede metilarse fácilmente para posteriormente sufrir una hidrólisis alcalina.

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

DERIVADOS DEL OXICAM

Piroxicam

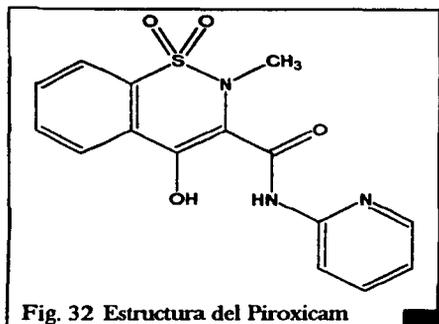


Fig. 32 Estructura del Piroxicam

Nombre: 4-Hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxida. Fig. 32

Fórmula condensada: C₁₅H₁₃N₃O₄S

Características físicas: Su peso molecular es de 331.35. Se presenta en forma de cristales si se recristaliza de metanol. Su punto de fusión es de 198-200°C. Poco soluble en agua y disolventes orgánicos.

Merck, 1996 (68), MICROMEDEX, 2002 (89).

Nombre: 1,1-dioxida de 4-Hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazina-3-carboxamida. Fig. 33

Fórmula condensada: C₁₃H₁₁N₃O₄S₂

Características físicas: Su peso molecular es de 337.35. Se presenta en forma de cristales amarillos polimórficos en xileno. Su punto de fusión es de 209-213°C. Insoluble en agua, poco soluble en alcohol, se disuelve fácilmente en soluciones ácidas o alcalinas. Merck, 1996 (68), MICROMEDEX, 2002 (90).

Método de Síntesis.

Se parte del 1,1-Dioxido de 4-Hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo, que en presencia de la amina heterocíclica adecuada, disuelta en xileno y bajo condiciones de reflujo por 18 horas reaccionan para producir las carboxamidas N-heterocíclicas de manera eficiente (el piroxicam y el tenoxicam). Un detalle importante en la síntesis de estos compuestos es que debido a su pK_a predomina más la forma enólica que la cetónica. Lombardino, 1972 (61).

Las reacciones se representan como sigue:

Tenoxicam

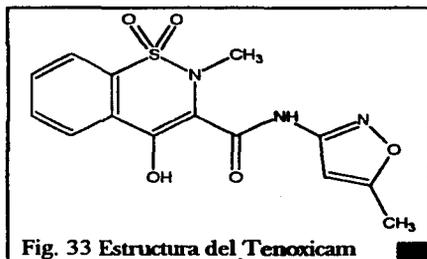
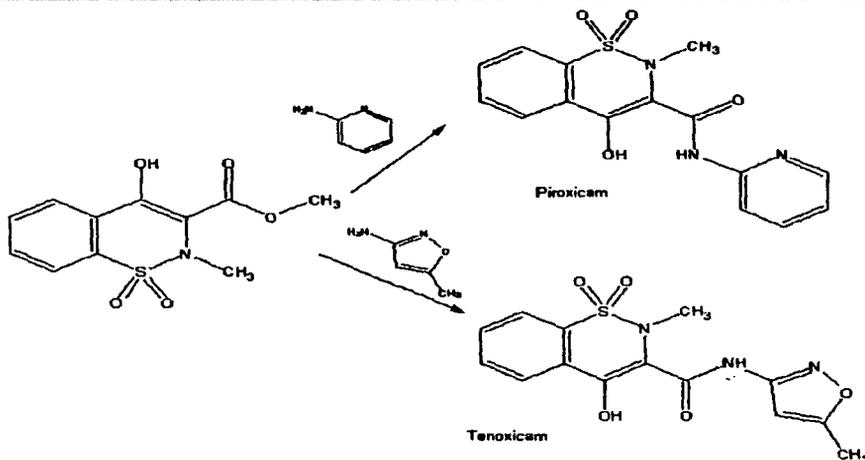


Fig. 33 Estructura del Tenoxicam

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

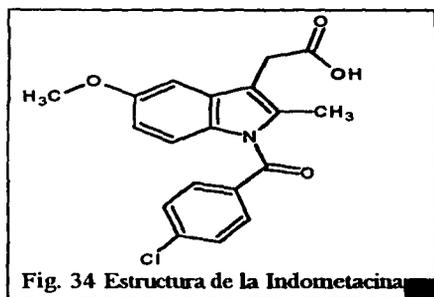
SÍNTESIS



La formación de la amida comprende una reacción en dos etapas, en la cual tanto el carboxilato como la amina sufren una reacción ácido-base para formar la sal de amonio como intermediario que por calentamiento da lugar al segundo paso de la reacción donde se pierde agua y se forma la amida correspondiente.

■ DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO

Indometacina



Nombre: 1-(4-Clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-acético. Fig. 34

Fórmula condensada: $C_{19}H_{16}ClNO_4$

Características físicas: Su peso molecular es de 357.79. Forma cristales que presentan polimorfismo por lo que tienen varios puntos de fusión, por ejemplo una forma tiene un punto de fusión de

155°C, mientras que otra 162°C. Su pK_a : 4.5. Es

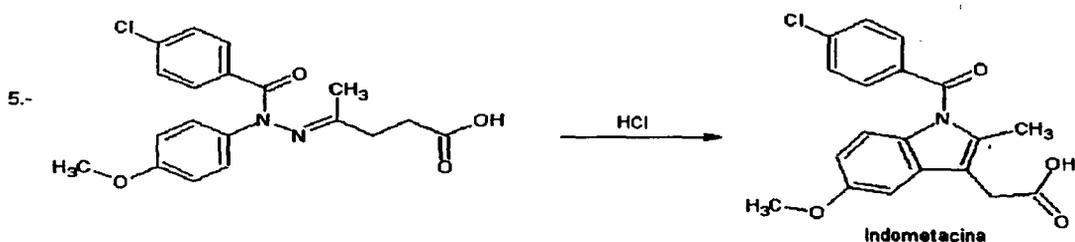
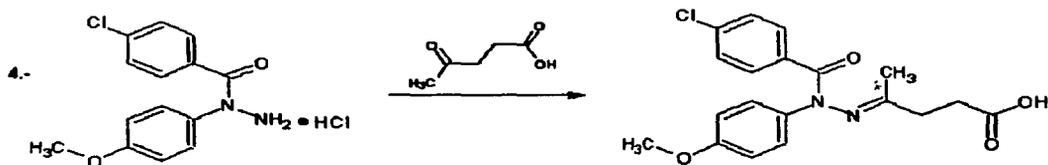
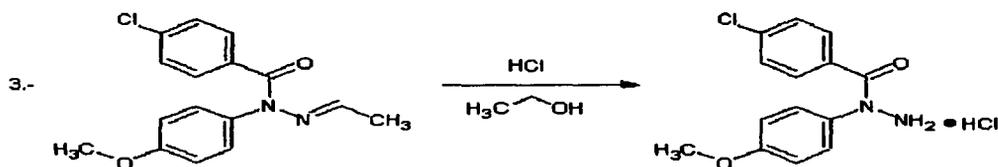
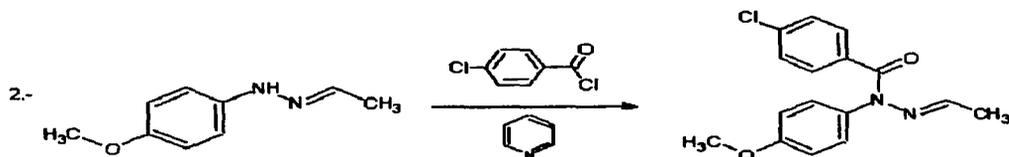
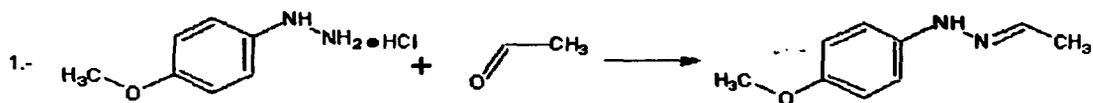
soluble en etanol, éter, acetona, insoluble en agua, es estable en medios neutros. Merck, 1996 (67), MICROMEDEX, 2002 (76).

Método de Síntesis.

Existen numerosos métodos de síntesis de la Indometacina, el más común se representa como sigue:

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS



Como puede observarse la primera reacción permite la formación de la fenilhidrazona del acetaldehído, que es una imina que se forma por una adición nucleofílica de la amina primaria al aldehído, esta reacción tiene como etapa clave la formación de un intermediario, la carbinolamina, que se deshidrata para formar la imina. La amina secundaria por su parte

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

reacciona con el cloruro de 4-clorobenzoilo para formar la amida correspondiente tal y como se representa en la segunda reacción. La posterior hidrólisis y formación de la amina primaria, permite que pueda nuevamente reaccionar con una cetona para formar la fenilhidrazona correspondiente que siendo una imina, en presencia de ácido clorhídrico sufre una ciclación en medio ácido, esta reacción se conoce como la Síntesis de Indoles de Fischer.

Etodolaco

Nombre: Ácido 1,8-Dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol-1-acético. Fig. 35

Fórmula condensada: $C_{17}H_{21}NO_3$

Características físicas: Su peso molecular es de 287.36. Se presenta en forma de cristales tan finos que parece polvo, cuando se recristaliza en una

mezcla de hexano/cloroforno. Su punto de fusión es 145° - $148^{\circ}C$. Es soluble en acetona y prácticamente insoluble en agua. Merck, 1996 (68), MICROMEDEX, 2002 (73).

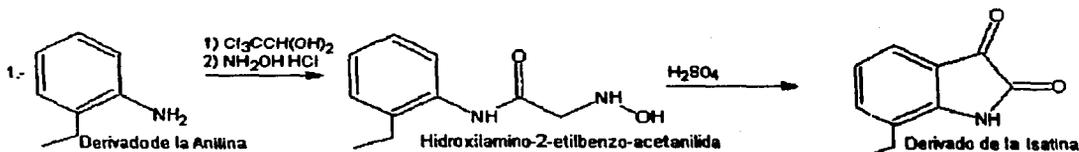
Método de Síntesis.

La obtención del etodolaco es un proceso mucho más complicado que los antes expuestos ya que se requiere preparar numerosos reactivos precursores al producto deseado, la secuencia para prepararlo es la siguiente:

- 1.- Preparación de la hidroxilamino-2-etilbenzo-acetanilida.
- 2.- Obtención de la isatina correspondiente.
- 3.- Síntesis del derivado del Glioxilato de metilo
- 4.- Obtención del derivado del triptofol
- 5.- Ciclación para obtener el etodolaco.

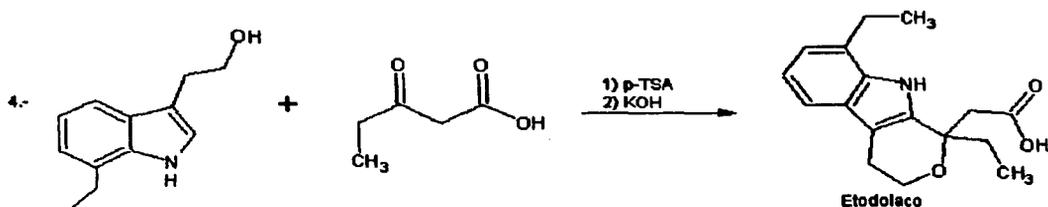
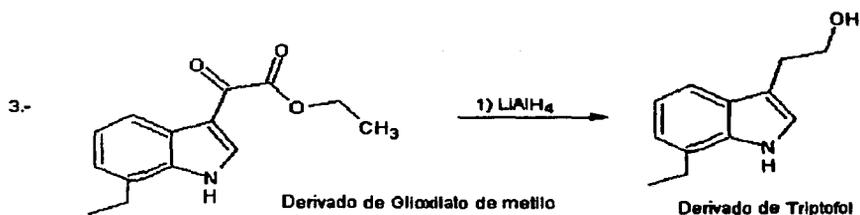
Demerson, 1976 (26).

Las reacciones son:

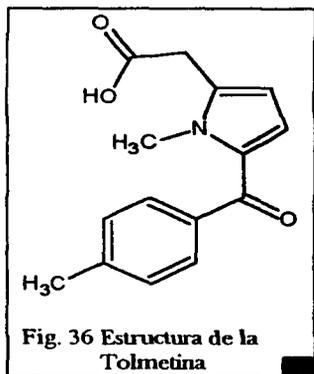


ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS



Tolmetina



Nombre: Ácido 1-Metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acético. Fig. 36

Fórmula condensada: C₁₅H₁₅NO₃

Características físicas: Su peso molecular es de 257.29. Se presenta en forma de cristales cuando se recristaliza de acetonitrilo. Su punto de fusión es 155°-157°C. Como sal de sodio se presenta como cristales ligeramente naranjas, soluble en agua y metanol, poco soluble en etanol y cloroformo. Merck, 1996 (68). MICROMEDEX, 2002 (91).

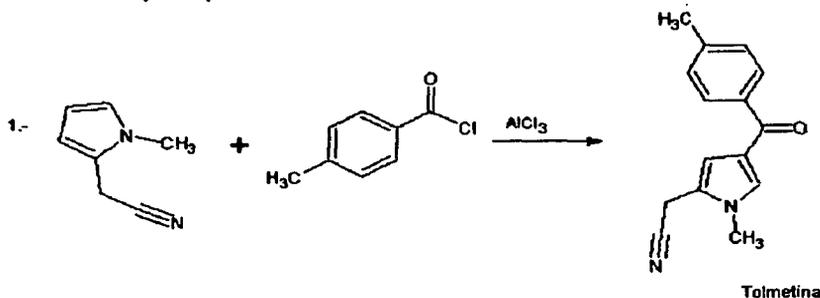
ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

Método de Síntesis.

Se hace reaccionar Cloruro de p-metilbenzoilo con 1-metilpirrol-2-acetonitrilo en dicloroetano. Carson, 1971 (19).

La reacción principal es:



Esta reacción es un ejemplo de una aroilación tipo Friedel-Crafts, donde el tricloruro de aluminio es utilizado como catalizador.

Diclofenaco

Nombre: Sal monosódica del ácido 2-[(2,6-Diclorofenil)amino]fenilacético. Fig. 37

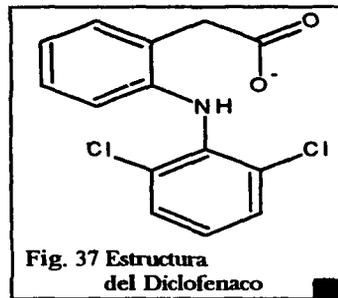
Fórmula condensada: $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

Características físicas: Su peso molecular es de 318.13. Se presenta en forma de cristales cuando se recristaliza de agua. Su punto de fusión es 283°-285°C. Su pK_a es 4. Merck, 1996 (68).

Método de Síntesis.

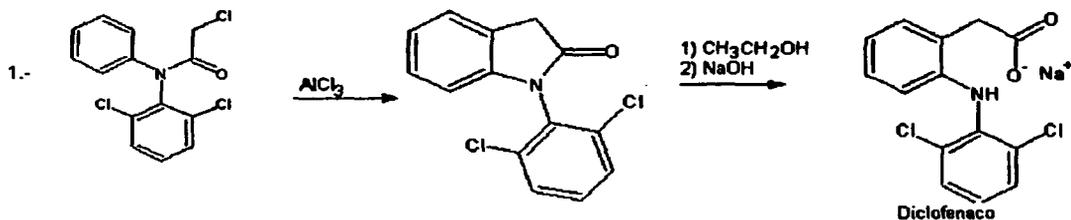
N-cloroacetil-N-fenil-2,6-dicloroanilina y cloruro de aluminio se mezclan y se calientan para obtener el 1-(2,6-diclorofenil)-2-indolinona que al mezclarse a reflujo con etanol en hidróxido de sodio 2N permite la obtención de la sal de sodio del ácido 2-(2,6-dicloroanilino)-fenilacético. Sitting, 1988 (115)

La reacción se representa:



ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS



Como puede observarse la formación del indol permite la obtención del fenilacético, al hidrolizarse el heterociclo, que en presencia de la base da lugar a la sal sódica correspondiente.

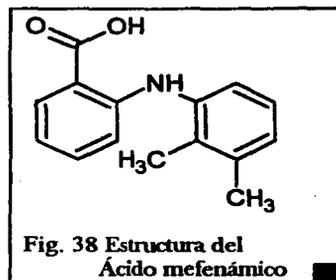
DERIVADOS DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO

Nombre: Ácido 2-[(2,3-Dimetilfenil)amino]benzoico o ácido N-(2,3-xilil)antranílico. Fig. 40

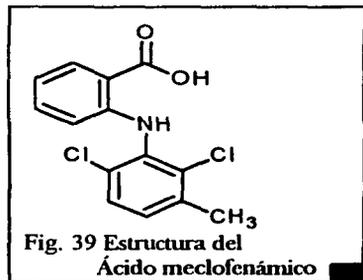
Fórmula condensada: C₁₅H₁₅NO₂

Características físicas: Su peso molecular es de 241.29. Se presenta en forma de cristales. Su punto de fusión es 230°-231°C. Como característica especial al contacto con el agua presenta efervescencia. Su pK_a es 4.2, es soluble en agua y soluciones alcalinas, poco soluble en etanol. Merck, 1996 (68)

Ácido mefenámico



Ácido meclofenámico



Nombre: Ácido 2-[(2,6-Dicloro-3-metilfenil)amino]benzoico o ácido N-(2,6-dicloro-3-metilfenil)antranílico. Fig. 41

Fórmula condensada: C₁₄H₁₁Cl₂NO₂

Características físicas: Su peso molecular es de 296.15. Se presenta en forma de cristales blancos cuando se recristaliza en acetona/agua. Su punto de fusión es 257°-259°C. Es poco soluble en agua. Merck, 1996 (68).

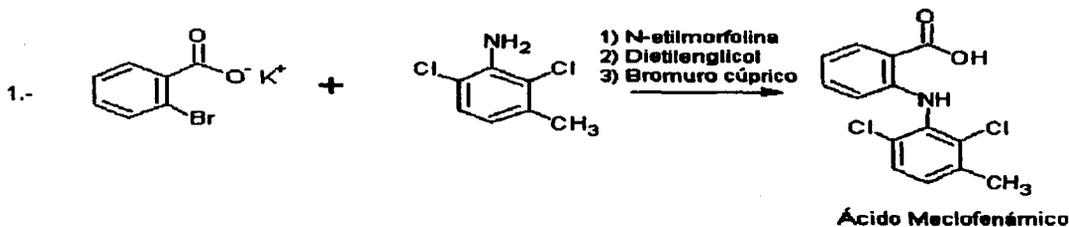
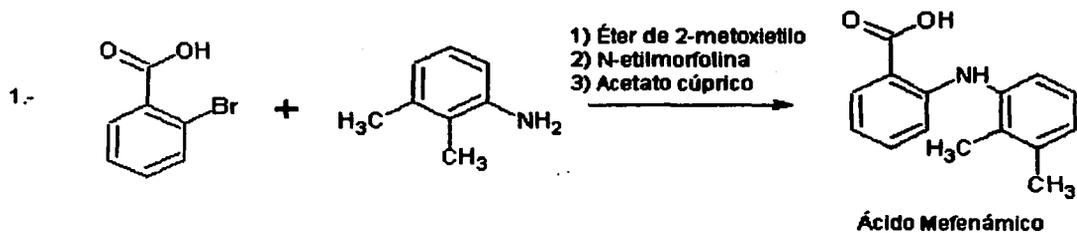
ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

SÍNTESIS

Método de Síntesis

Los métodos de síntesis de cualquiera de los dos compuestos son muy similares. Sitting, 1988 (115).

Las reacciones comprenden:



Como puede observarse las dos reacciones involucran una sustitución nucleofílica.

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Fundamentos Teóricos.

Como ya se ha mencionado, la sensación del dolor depende de la transmisión de estímulos y la liberación y recepción de diferentes sustancias conocidas como neurotransmisores o moduladores de la transmisión.

Los analgésicos opioides realizan su acción al unirse a receptores específicos que se encuentran distribuidos principalmente en regiones implicadas en la transmisión del dolor del cerebro y médula espinal.

En el Sistema Nervioso se encuentran tres clases principales de receptores opioides llamados μ , κ y δ .

En condiciones normales éstos son receptores de péptidos endógenos llamados encefalinas, β -endorfinas y dinorfinas, estas sustancias tienen funciones específicas en determinados sistemas neuronales, aunque no son directamente neurotransmisores, en realidad funcionan como moduladores de los mecanismos presinápticos involucrados en la síntesis y liberación de neurotransmisores en las vías nociceptivas, por lo que en situaciones de estrés y dolor sostenido estos péptidos se liberan aunque no son activos propiamente como analgésicos.

Smith, 1993 (117)

Cada uno de los receptores a opioides tiene diferentes características y funciones, entre las que destacan:

Los receptores μ presentan gran afinidad a la morfina, además la β -endorfina y las encefalinas interactúan con este tipo de receptores. La dinorfina A se une fácilmente aunque es más afin a los receptores κ . El receptor μ es responsable de la depresión respiratoria, euforia y dependencia, además de inducir la inhibición del tránsito gastrointestinal.

Existen diferentes subtipos de receptores μ que son:

- μ_1 , desencadena analgesia a nivel suprarraquídeo.
- μ_2 , desencadena analgesia a nivel raquídeo. Los síntomas de depresión respiratoria y estreñimiento son reacciones asociadas a este receptor.

Los receptores κ son responsables de producir miosis, sedación y efectos disfóricos. También se dividen en subtipos:

- κ_1 , cuyo ligando endógeno es la dinorfina A y produce analgesia a nivel raquídeo.
- κ_2 , cuya función todavía no es muy clara.

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

- κ_3 , produce analgesia por mecanismos suprarraquídeos, tienen afinidad por la nalorfina.

Los receptores δ causan disforia, alucinaciones y estimulación del centro vasomotor, utilizan como ligando a las encefalinas y se subdividen en:

- δ_1
- δ_2 .

Los dos subtipos disminuyen el dolor preferentemente a nivel raquídeo, su diferencia mas bien radica en su sensibilidad diferencial para el bloqueo de diferentes agonistas.

Binder, 2001 (11); Conn, 1991 (21); Goodman, 1996 (37); Mutschler, 1995 (95)

Los receptores a opioides además participan en el funcionamiento del sistema inmune. Mc.Carthy, 2000 (65)

Las acciones de los receptores de opioides según los modelos de animales nos permite asociar el efecto que tienen cuando se administra un fármaco en humanos de manera tentativa, las características se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1. Clasificación de subtipos y acciones de opioides según modelos de animales (ratas y ratones)

	Subtipo del receptor	Acciones Agonistas	Antagonistas
Analgesia			
Suprarraquídea	$\mu_1, \kappa_3, \delta_1, \delta_2$	Analgésica	Sin efecto
Raquídea	$\mu_2, \delta_2, \kappa_1$	Analgésica	Sin efecto
Función respiratoria	μ_2	Disminución	Sin efecto
Tubo digestivo	μ_2, κ	Disminuye el tránsito	Sin efecto
Psicotomimesis	κ	Incrementa	Sin efecto
Alimentación	μ, κ, δ	Incrementa la alimentación	Disminuye
Sedación	μ, κ	Incrementa	Sin efecto
Diuresis	κ_1	Incrementa	
Regulación hormonal			
Prolactina	μ_1	Incrementa la descarga	Disminuye
Hormona del crecimiento	μ_2, δ o ambos	Incrementa la descarga	Disminuye
Descarga de neurotransmisores			
Acetilcolina	μ_1	Inhibe	Sin efecto
Dopamina	μ_2, δ	Inhibe	Sin efecto

Goodman, 1996 (37)

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Hoy en día, gracias a la clonación de cada uno de estos receptores, ha sido posible determinar que pertenecen al tipo de receptores acoplados a una proteína G.

Katzung, 1999 (50)

La proteína G es un heterotrímero compuesto por dos cadenas una α y otra β , así como subunidades γ .

La proteína G sufre un cambio conformacional al ser activada por su receptor acoplado, la energía liberada le permite a la subunidad α formar el enlace fosfodiéster a partir de GDP y adquirir su forma enlazada con el GTP, que es biológicamente activa e inicia una serie de efectos diferentes en las neuronas, entre las que destacan:

- La activación directa de canales de K^+ o Ca^{2+} , lo que permite generar efectos electrofisiológicos a partir del estímulo original.
- Permite la liberación de segundos mensajeros como el AMP cíclico, GMP cíclico, calcio intracelular o fosfatidil inositol.

Las proteínas G se clasifican en:

- G_s , que activa a la enzima adenilato ciclasa, enzima responsable de la síntesis del AMP cíclico.
- G_i , que inhibe a la enzima adenilato ciclasa, por lo que los niveles celulares de AMP cíclico disminuyen.
- G_o , que genera su efecto directamente sobre canales iónicos sin tener un efecto real sobre la adenilato ciclasa.
- G_q que activa la fosfolipasa C, permitiendo la activación del ciclo del fosfatidilinositol.

Hammer, 1993 (39)

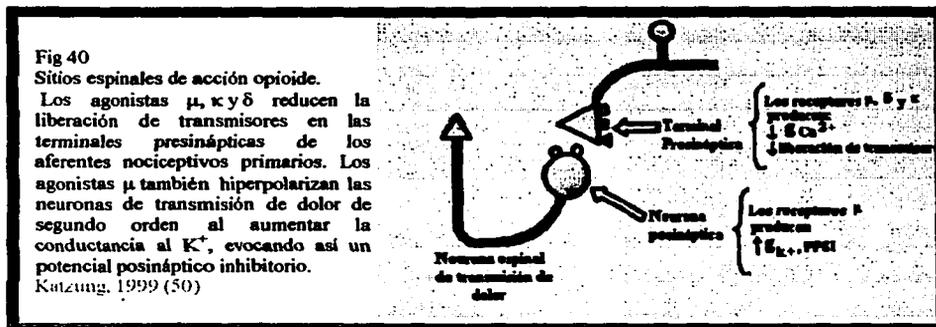
Los agonistas opioides actúan principalmente sobre receptores que pueden activar sobretodo a proteínas G_1/G_o . Traynor, 2002 (123)

En el caso de los receptores opioides se ha demostrado que su tipo de proteína G acoplada está involucrada en el control de los canales de iones de calcio, por lo que los opioides al unirse a sus receptores cierran los conductos de Ca^{2+} dependientes de voltaje en las terminales nerviosas presinápticas, que trae como consecuencia ya sea la disminución de la

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

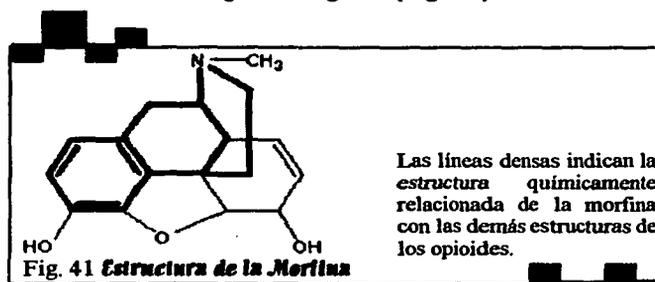
FARMACOLOGÍA

liberación de los neurotransmisores o hiperpolarizar las neuronas posinápticas por la apertura de los canales de K^+ . (Fig. 40)



Relación estructura-actividad.

Los opioides del tipo de la morfina son morfinaños, benzomorfanos, metadonas, fenilpiperidinas y propioanilidas, compuestos que comparten ciertas características en común, tal y como se muestra en la siguiente figura. (Fig. 41)



Las propiedades de los opioides que se alteran por modificaciones estructurales son:

- Afinidad por las diversas especies de receptores de los opioides.
- Actividad como agonista o antagonista.
- Solubilidad en lípidos.
- Resistencia a la desintegración metabólica.

Goodman, 1996 (37)

La sustitución del grupo metilo del nitrógeno por diferentes compuestos aromáticos ha permitido un efecto analgésico más potente, por el contrario la sustitución de este grupo metilo por un radical alílico ha permitido la obtención de potentes antagonistas. Archer, 1964 (5)

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Tolerancia y dependencia.

La tolerancia a los opioides se manifiesta clínicamente dos a tres semanas después de que el individuo ha recibido administraciones frecuentes, no obstante, si el opioide se administra a dosis grandes en intervalos pequeños la tolerancia aparece con mayor rapidez. La tolerancia que sobreviene de manera más frecuente es a los efectos analgésicos, eufóricos y depresores de la respiración aunque la tolerancia a los efectos antidiuréticos, eméticos e hipotensores también es común. No se desarrolla tolerancia a las acciones mióticas, estreñimiento y convulsiones.

Es importante señalar que los efectos eufóricos y respiratorios desaparecen días después de que el fármaco se deja de administrar.

Una característica importante que debe de considerarse al administrar los fármacos opioides es que se corre el peligro de que las personas desarrollen tolerancia cruzada, esto quiere decir que cuando un paciente tolera la morfina, también tolera a otros opioides agonistas principalmente agonistas μ , de tal manera que la morfina, la meperidina, la metadona y sus derivados presentan tolerancia cruzada no solo a sus acciones analgésicas sino también a sus efectos eufóricos, sedantes y respiratorios.

Otro factor importante es el desarrollo de tolerancia a los analgésicos agonistas-antagonistas mixtos aun cuando ésta no es tan marcada, además cuando se desarrolla tolerancia a este tipo de analgésicos no se presenta la tolerancia cruzada.

Siempre que se desarrolla tolerancia a los opioides μ también se desarrolla dependencia física. De hecho al suspender la administración continuada del fármaco, el paciente desarrolla lo que se conoce como síndrome de supresión, que no es mas que un rebote exagerado de los efectos farmacológicos agudos del opioide. Algunos signos y síntomas que caracterizan este síndrome son: rinorrea, lagrimeo, escalofríos, piloerección, hiperventilación, mialgias, midriasis, vómitos, diarrea, ansiedad. Siempre se alcanza un efecto máximo dentro del síndrome después de lo cual la mayoría de los síntomas desaparecen gradualmente pero algunos permanecen varios meses. Para cada analgésico opioide la duración del síndrome varía, por ejemplo, para la meperidina el síndrome desaparece después de 24 horas, mientras que para la morfina y heroína los efectos máximos se observan a las 36-48 horas, en el caso de la metadona el máximo del síndrome tarda días y la desaparición del síndrome puede tardar semanas.

Una vez que cede el síndrome de supresión, la tolerancia también desaparece.

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Otro factor importante que debe considerarse es que los pacientes dependientes de los opioides pueden ser susceptibles de la inducción del síndrome de abstinencia cuando se trata de suprimir precipitadamente el efecto del agonista por medio de un antagonista. La reacción en este síndrome es inmediata, ya que a los tres minutos de la administración del antagonista se observan los síntomas que se presentan en el síndrome de supresión, sin embargo el efecto desaparece a la hora del evento.

Otro tipo de dependencia que los individuos que consumen analgésicos opioides es que desarrollan la dependencia psicológica, especialmente cuando el analgésico se administra por vía intravenosa, ya que la euforia, indiferencia a estímulos y sedación son sensaciones que estimulan su uso compulsivo. Katzung, 1999 (50)

Efectos adversos y precauciones.

Entre los efectos adversos destacan: depresión respiratoria, náuseas, mareos, vómitos, disforia, prurito, estriñimiento, retención urinaria.

Un paciente con dolores intensos puede tolerar dosis mayores de morfina, sin embargo al disminuir el dolor el paciente manifestará sedación y hasta depresión respiratoria. Este tipo de analgésicos deben administrarse con precaución a pacientes hepatópatas para evitar efectos acumulativos.

La administración repetida de propoxifeno puede generar una toxicosis cardiaca, debido a la acumulación de norpropoxifeno, que es insensible a la naloxona (antagonista por excelencia)

Si un paciente padece efisema o algún trastorno de la función respiratoria la administración de analgésicos opioides debe realizarse con sumo cuidado al igual que con pacientes hipertensos ya que la reducción del volumen sanguíneo genera una mayor susceptibilidad de los efectos hipotensores de la morfina y fármacos afines.

Una adicción a la meperidina puede generar efectos convulsionantes, sin embargo antagonistas opioides pueden eliminar este efecto.

La metadona y sus congéneres al administrarse a largo plazo pueden generar una sudoración excesiva, linfocitosis, incremento de las concentraciones de albúmina, prolactina y globulinas en el plasma.

Una dosis alta de pentazocina generan depresiones respiratorias notables, efectos psicotomiméticos, aumento de la presión arterial y taquicardia. Si su vía de administración es parenteral y se utiliza a largo plazo puede generar fibrosis extensa en diversos tejidos subcutáneos y musculares. Goodman, 1996 (37)

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Esta estrictamente prohibido administrar este tipo de fármacos a pacientes con lesiones encefálicas, se ha demostrado en los últimos años, que por la vasodilatación que producen las lesiones pueden llegar a ser fatales. Debe evitarse el uso de opioides en mujeres embarazadas, ya que el feto puede hacerse dependiente y desarrollar síntomas de supresión en las primeras horas de nacido.

Pacientes que padecen la enfermedad de Addison sentirán los efectos del opio de manera exacerbada y prolongada. Katzung, 1999 (50)

Farmacocinética.

Absorción: Como se observa en el capítulo de síntesis la estructura de la morfina, codeína, heroína, oximorfona, hidromorfona, buprenorfina, pentazocina, butorfanol y levorfanol son muy similares, ya que todos conservan la estructura del morfinano. Todos ellos se absorben fácilmente por el tubo digestivo. Pueden absorberse de manera satisfactoria por la mucosa rectal. Aunque su estructura es similar, los compuestos más lipófilos de este grupo también se absorben fácilmente por vía nasal, bucal y transdérmica. Todos ellos se absorben por vía intramuscular y subcutánea. Penetran satisfactoriamente a la médula espinal por administración intratecal y epidural. Smith, 1993 (117)

Aún cuando la estructura de la metadona y el propoxifeno no es tan similar a las anteriores, cumplen con las mismas características de absorción. Goodman, 1996 (37), Mutschler, 1995 (95).

La morfina puede administrarse por varias vías, pero las más comunes son la intramuscular para dolores muy agudos y la oral para dolores crónicos.

La buprenorfina se administra hoy en día por medio de un nuevo sistema transdérmico terapéutico que consiste en administrar por medio de un parche diferentes dosis: 35, 52.5 y 70µg/h durante 72 horas. Bohme, 2002 (13).

La codeína se absorbe 60% mas eficazmente que la morfina por vía oral que por vía parenteral.

Agentes lipófilos como la hidromorfona ofrecen una ventaja importante sobre la morfina ya que su absorción tan rápida en los tejidos neuronales produce efectos muy localizados y analgesia segmentaria. Mutschler, 1995 (95).

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

La meperidina se absorbe por todas las vías de administración, aunque la mayoría de los clínicos recomiendan administración de solución intravenosa continua o la administración parenteral para evitar las fluctuaciones de los efectos analgésicos. Si se administra por la vía oral se pierde más del 50% por el efecto del primer paso. Florez, 1992 (33).

El fentanilo tiene una liposolubilidad muy alta, por lo que al administrarse por vía intravenosa penetra con gran rapidez en el sistema nervioso central. La administración de éste por vía transdérmica se ha popularizado por Europa con excelentes resultados. Radbruch, 2001 (101).

El propoxifeno tiene una potencia entre 50 y 66% de la codeína por vía oral.

Si la administración del opioide es por vía intravenosa el efecto es inmediato.

Distribución Se puede afirmar que cerca del 33% de la concentración total de morfina en plasma se encuentra unido a proteínas. La morfina libre no atraviesa tan fácilmente la barrera hematoencefálica como lo hacen la heroína y la codeína.

La buprenorfina se une en un 96% a proteínas en plasma.

Cerca del 60% de la concentración total de la meperidina en plasma se encuentra unido a proteínas. Goodman, 1996 (37), Mutschler, 1995 (95).

Cerca del 90% de la dosis administrada de metadona se une a proteínas en el plasma.

El fentanilo se redistribuye en el plasma, tejidos muscular y adiposo, donde se acumula para difundirse nuevamente en función de gradientes.

Biotransformación: Este tipo de compuestos se metabolizan en el hígado después de la administración oral, situación que se conoce como el efecto del primer paso.

Es la UDP-glucuronosiltransferasa y sus isoformas, las enzimas encargadas de la principal reacción de biotransformación de los analgésicos opioides que permite la formación de glucurónidos, compuestos más hidrosolubles y por lo tanto más fáciles de excretar. Coffman, 2001 (20)

El metabolismo de la morfina se da por su conjugación con el ácido glucurónico, de hecho un metabolito farmacológicamente importante es la morfina-6-glucurónido ya que es el doble de potente que la dosis equivalente de morfina, sin embargo también puede sufrir reacciones de sulfatación y metilación. Mantione, 2002 (62).

La codeína se desmetila para formar la morfina y la heroína se hidroliza rápidamente a 6-monoacetilmorfina, que a su vez se hidroliza hasta formar la morfina.

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

La biotransformación de la buprenorfina implica una desalquilación y posteriormente una conjugación con el ácido glucurónico produciendo el buprenorfin-3-beta-D-glucuronido. Feng, 2001 (30).

La meperidina se hidroliza a ácido meperidínico que posteriormente se conjuga, también la meperidina puede n-desmetilarse para formar la normeperidina quien también se conjuga. Young, 1998 (133).

El fentanilo se metaboliza por una N-desalquilación, hidrólisis del grupo imido, diversas hidroxilaciones y conjugación. Florez, 1992 (33)

La metadona se biotransforma en el hígado por medio de la N-desmetilación y la formación de compuestos cíclicos entre los que destacan pirrolidinas y pirrolinas. Goodman, 1996 (37)

El propoxifeno se metaboliza a partir de una reacción de N-desmetilación para producir norpropoxifeno, metabolito que alcanza una vida media de 30 horas.

Cuando la pentazocina sufre el efecto del primer paso, a la circulación general solo entra cerca del 20% de la concentración administrada. Su biotransformación ocurre en el hígado para formar metabolitos ya sea por la oxidación de grupos metilos terminales o por reacciones de conjugación con el ácido glucurónico.

Eliminación: En general todos los analgésicos narcóticos opioides se eliminan por la orina en forma de glucuronidos, algunos detalles específicos son:

La morfina-3-glucuronido, aunque sufre circulación enterohepática, el 90% de la excreción total es durante el primer día.

La buprenorfina se excreta principalmente por las heces fecales en un 67% sin ser metabolizada y en un 33% por la orina como glucuronido. Goodman, 1996 (37). Mutschler, 1995 (95).

Una comparación de las características farmacocinéticas de los compuestos antes tratados se resume en la siguiente tabla.

Tabla 2.0 Comparación de diversas características farmacocinéticas de analgésicos narcóticos opioides.

Fármacos	Efecto pico (h)	Metabolismo (En hígado)	Tiempo de vida media (h)	Duración de la analgesia (h)
<i>Naturales</i>				
Morfina	1.5 - 2 (O) 0.5 - 1 (IM)	Conjugación, desmetilación y sulfatación	2 - 3.5	4 - 7
Codeína	1 (O)	Desmetilación.	3	4 - 6

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Semisintéticos				
Oximorfona	1.5 - 2 (O) 0.5 - 1 (IM)	Formación de morfina	—	3 - 6
Hidromorfona	1.5 - 2 (O) 0.5 - 1 (IM)		—	4 - 5
Buprenorfina	2 - 3 (SL) 0.5 - 1 (IM)	Desalquilación y conjugación	2 - 3	6 - 8
Derivados de Fenilpiperidina				
Fentanilo	Menos de 0.5	N-desalquilación, hidrólisis, hidroxilaciones y conjugación.	1 - 6	0.5 - 2
Meperidina	1 - 2 (O) 0.5 - 1 (IM)	Hidrólisis y conjugación o N-demetilación.	3 - 5	2 - 4
Derivados del Difetilheptano				
Metadona	1.5 - 2 (O) 0.5 - 1 (IM)	N-desmetilación, formación de compuestos cíclicos.	22 - 25	4 - 6
Propoxifeno	2 - 3 (O)	N-desmetilación	6 - 12	4 - 6
Derivados del Benzomorfanó				
Pentazocina	1.5 - 2 (O) 0.5 - 1 (IM)	Oxidación y conjugación.	2 - 3	2 - 3
Derivados del Morfinano				
Levorfanol	1.5 - 2 (O) 0.5 - 1 (IM)		12 - 16	4 - 8
Butorfanol	0.5 - 1 (IM)		2.5 - 3.5	3 - 4

Modificado de Young, 1998 (133)

Realizando un análisis de estos datos, se puede recomendar el uso de la morfina si se debe administrar varias veces para el alivio del dolor agudo, butorfanol para el alivio del dolor leve y de poca duración y buprenorfina para el alivio del dolor leve a moderado de larga duración. Aún cuando la metadona tiene un muy largo tiempo de vida media lo que conllevaría a pensar en la posibilidad de intoxicación al consumirse de manera prolongada, se ha demostrado en pacientes hospitalizados que el uso de éste analgésico es seguro y eficiente. Shir, 2001 (113) Si quien consume la meperidina es un paciente cirrótico su biodisponibilidad aumenta hasta en un 80%, su vida media aumenta también.

Farmacodinámica.

Morfina, Codeína, Heroína, Oximorfona, Hidromorfona, Buprenorfina.

La morfina produce analgesia, somnolencia y sueño.

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

La analgesia que producen estos opioides, como ya se ha comentado, va dirigida principalmente por su interacción con los receptores μ que se encuentran distribuidos tanto en zonas raquídeas como suprarraquídeas, esta interacción permite la inhibición selectiva de diversos reflejos nociceptivos, se conocen tres mecanismos:

- Que los receptores de opioides de las terminaciones de los nervios aferentes primarios medien la inhibición de la descarga de ciertos neurotransmisores, entre ellos la sustancia P.
- Que en presencia de la morfina se ejerzan acciones posinápticas sobre las interneuronas, y antagonice así los efectos de la sustancia P.
- Que la morfina ejerza acciones inhibitorias sobre las neuronas de salida del haz espinotalámico y por lo tanto se inhiba la transmisión de la información nociceptiva hacia los centros superiores del cerebro.

La morfina reduce además la respuesta tanto de las fibras A_δ como de las fibras C. Suzuki, 2002 (120)

Esto quiere decir que los agonistas puros (aquellos fármacos que actúan ampliamente sobre los receptores μ) pueden actuar en diferentes niveles:

- A nivel espinal lo que reduce la capacidad de ascensión del estímulo doloroso por la vía espinotalámica.
- En el mesencéfalo y diencefalo deprimiendo el estímulo en la sustancia gris y núcleos intralaminares del tálamo.
- En la vía descendente regula transmisión de la información nociceptiva debido a que en las zona cortical y mesencefálica abundan las neuronas y terminaciones de carácter opioide que además se conectan con otros sistemas como el serotoninérgico, sustancia P, etc.
- A nivel límbico de tal manera que no solo suprime o minimiza la sensibilidad dolorosa, sino que además disminuye la percepción del tono desagradable del dolor.

Florez, 1992 (33)

Además se ha descubierto que numerosos opioides agonistas μ y δ realizan su acción analgésica, debido a la disminución de la actividad neuronal neocortical gracias a la inhibición de la liberación de glutamato a nivel presináptico. Ostermeier, 2000 (96)

El metabolito activo de la morfina, el morfina-6-glucoronido, estimula a la óxido nítrico sintasa, enzima constitutiva, hecho que demuestra la existencia de subtipos de receptores a opioides capaces de interactuar con este metabolito. Mantione, 2002 (62)

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Los agonistas de los receptores δ y κ actúan de manera semejante.

Los opioides alteran en el hipotálamo el mecanismo regulador del calor, por lo que una dosificación crónica alta genera un incremento de temperatura corporal. Se cree que la euforia que producen los opioides se debe a que la presencia de opioides μ activa las neuronas dopaminérgicas. La morfina inhibe la liberación de la hormona liberadora de la gonadotropina y el factor liberador de corticotropina, por lo que las concentraciones de la hormona luteinizante(LH), hormona estimulante del folículo(FSH), ACTH y β -endorfina disminuyen, lo que implica la disminución de la concentración de testosterona y cortisol en plasma. Los agonistas μ también generan que se incremente la concentración de prolactina en plasma. El efecto general de la administración de agonistas μ es producir efectos antidiuréticos.

Una administración tóxica de agonistas μ produce miosis.

Los fármacos del tipo de la morfina excitan además de las neuronas antes mencionadas células piramidales del hipocampo que traen como resultado la inhibición de la descarga de ácido γ -aminobutírico(GABA) por las interneuronas de tal manera que la administración de dosis mucho mayores de las que producen analgesia profunda podrían generar convulsiones.

La depresión respiratoria que generan los opioides se debe a la reducción de la capacidad de reacción de los centros respiratorios del tallo encefálico al bióxido de carbono.

El uso de morfina y sus derivados disminuye el reflejo de la tos debido a su efecto directo en el centro bulbar de la tos. La náusea y el vómito que generan estos opioides se debe a la estimulación directa al ser administrados de la zona quimiorreceptora desencadenante de la emesis. Goodman, 1996 (37); Mutschler, 1995 (95).

Los efectos al miocardio no son de importancia en individuos sanos, sin embargo algunos opioides producen una descarga de histamina que puede generar de primera instancia hipotensión, pero la vasodilatación se corrige de manera eficaz con la naloxona.

La morfina y agonistas μ activan a sus receptores sobre células parietales lo que intensificaría la secreción de ácido clorhídrico, pero esto no siempre ocurre debido a efectos indirectos como un aumento en la secreción de somatostatina. Dosis bajas de morfina pueden prolongar el tiempo del vaciamiento gástrico, disminuir secreciones biliares, pancreáticas e intestinales que repercuten en retrasar la digestión del alimento en el intestino delgado. En el intestino grueso disminuyen las ondas peristálticas de tal manera que pueden generar espasmos, razón por lo cual se genera el estreñimiento.

Respecto al sistema inmunitario, la morfina evita la formación de rosetas de linfocitos.

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

La buprenorfina se considera un agonista μ parcial, por lo tanto es capaz de antagonizar la depresión respiratoria. Sus efectos suelen durar el doble del tiempo de lo que duran los generados por los agonistas μ . Florez, 1992 (33), Mutschler, 1995 (95).

Fentanilo, Meperidina

El fentanilo es un agonista μ ochenta veces más potente que la morfina, sin embargo, su efecto depresivo respiratorio dura menos tiempo que ésta. Dosis altas de este fármaco produce rigidez muscular .

La meperidina genera un perfil de efectos en el sistema nervioso central muy similar al de la morfina. La depresión respiratoria máxima se alcanza a la hora de la administración intramuscular, sin embargo la meperidina tiene una característica especial, que como ya se ha comentado es la formación de su metabolito normeperidina, el cual en dosis tóxicas produce una excitación del sistema nervioso central que se caracteriza por temblores, convulsiones y fasciculaciones musculares. A nivel cardiovascular los efectos son similares a los de la morfina ya que no afecta en grado importante la frecuencia cardiaca, la depresión respiratoria al igual que la morfina genera una acumulación de CO_2 que produce la dilatación vascular cerebral y eleva la presión del líquido cefalorraquídeo.

Aunque los efectos de la meperidina son similares a los de la morfina, la intensidad no es la misma. Goodman, 1996 (37)

Metadona, Propoxifeno

La metadona al ser una agonista μ semeja los efectos en tos, motilidad intestinal, tono biliar y secreción de hormonas hipofisarias a los de la morfina. También se le identifican efectos mióticos y depresores de la respiración cuya característica especial radica en que estos efectos suelen durar después de las 24 horas de la administración de una sola dosis.

El propoxifeno también se une a los receptores μ , no obstante la unión no es tan selectiva como los anteriores compuestos mencionados. Los efectos adversos de cualquier opioide también se presentan aunque muy similares en intensidad a los de la codeína. Sus efectos sobre el sistema nervioso central son similares a los de la morfina. Goodman, 1996 (37)

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Pentazocina

Sus efectos no difieren mucho de los anteriormente mencionados: analgesia, sedación y depresión respiratoria. Sin embargo la pentazocina es un agonista-antagonista mixto ya que aun cuando es un antagonista del receptor μ , es un agonista de los receptores de opioides κ_1 , su forma activa es solo su isómero *l* y no el *d*. Características interesantes en los efectos de este compuesto son: menor aumento de la presión biliar a dosis equianalgésicas de morfina, a grandes dosis de la administración de éste fármaco la presión arterial y frecuencia cardiaca aumentan, ya que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas. Se le considera un agonista parcial de los receptores μ de los opioides. A dosis altas no deprime tanto la respiración como lo hace la morfina. Goodman, 1996 (37), Melmon, 1992 (69).

Butorfanol, Levorfanol

El butorfanol posee propiedades similares a los de la pentazocina pero con una potencia mayor.

El levorfanol tiene efectos farmacológicos similares a los de la morfina, aunque con menos náusea y vómito. Goodman, 1996 (37)

Características particulares.

- **Morfina:** La administración de la morfina "in vitro" impide que se lleve a cabo la función fagocítica de los macrófagos. McCarthy, 2000 (65)
- **Heroína:** Se encuentra prohibido su uso. También se conoce como diacetilmorfina.
- **Codeína:** También se conoce como metilmorfina. Se ha demostrado que este compuesto induce citotoxicidad en líneas celulares tumorales debido a su capacidad de unión al grupo sulfhidrido o al grupo amino presente en sus proteínas (Adición de Michael) Kawase, 2002 (52) . Recientemente se ha descubierto que "in vivo" la codeína no interactúa con el diclofenaco. Ammon, 2002 (4)
- **Meperidina:** Aunque es diez veces menos potente que la morfina se le sigue considerando agonista μ .
- **Buprenorfina:** Se utiliza como medicamento para la desintoxicación. A veces se le considera un agonista parcial. Un agonista parcial, es aquél que actúa sobre los

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

receptores μ sin embargo su efecto es menor al de un agonista puro (morfina) y es por ello que en presencia de éstos, actúa como antagonista.

- *Metadona*: Su tolerancia y dependencia física es menor que el de la morfina, por lo que puede ser utilizado como un medicamento para la desintoxicación. La metadona puede unirse a las proteínas de diversos tejidos incluyendo el encefálico, por lo que si se interrumpe la administración del fármaco, concentraciones plasmáticas aunque bajas se conservan por la descarga de sitios extravasculares de fijación. Gades, 2001 (36).
- *Propoxifeno*: Su baja eficacia lo hace inadecuado para el tratamiento del dolor intenso.
- *Levorfanol*: No ofrece ventaja alguna sobre la morfina.

Florez, 1992 (33), Katzung, 1999 (50)

Aplicaciones terapéuticas.

Los analgésicos opioides se utilizan para aliviar dolores de pacientes enfermos de cáncer, donde el uso de éstos fármacos permite que el paciente tenga una mejor calidad de vida.

La codeína solo se administra asociado a otros analgésicos no narcóticos como potenciador, ya que su efecto es menor al de cualquier otro agonista opioide. Florez, 1992 (33)

La hidromorfona se recomienda utilizar en el tratamiento de pacientes cancerosos que padecen dolores agudos y prolongados y que sufren intolerancia a la morfina.

La buprenorfina es ampliamente utilizada en el tratamiento de la dependencia a la heroína debido a su naturaleza de agonista parcial. Fiellin, 2002 (31)

Además utilizando la técnica del parche, la buprenorfina es muy efectiva para controlar el dolor en enfermedades musculoesqueléticas. Balint, 2002 (7).

El citrato de fentanilo por vía sublingual se utiliza para el alivio del dolor en pacientes que padecen cáncer. Zeppetella, 2001 (134)

Los opioides como la meperidina suelen utilizarse para aliviar el dolor de parto, sin embargo es recomendable no hacerlo debido a su alta toxicidad por la formación de la normeperidina. Su uso debería ser limitado ya que presenta una baja eficacia y numerosas interacciones farmacológicas. Latta, 2002 (56)

Los opioides en grandes dosis se utilizan para aliviar los cólicos renales y biliares.

Hoy en día se buscan nuevas formas de administración de fármacos como la morfina, para permitir una liberación más lenta de éste, de tal manera que se alcancen niveles de analgesia más prolongados y estables. Florez, 1992 (33)

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Una manera de alcanzar los efectos analgésicos deseados, sin consumir dosis tan altas de éstos alcaloides, es administrar en conjunto, fármacos que potencien la acción analgésica, ejemplos pueden ser el uso de anfetaminas o de fármacos bloqueadores de los canales de calcio cuya administración no solo potencia el efecto analgésico de los alcaloides sino que también previene el desarrollo de tolerancia en cierto grado. Verma, 2000 (125), Verma, 2001 (126)

Interacciones farmacológicas.

Debido a que son los pacientes hospitalizados quienes utilizan este tipo de fármacos deben cuidarse las interacciones farmacológicas ya que es una población que suele consumir muchos analgésicos. Las principales interacciones farmacológicas son:

- Con hipnóticos-sedantes, alcohol, aumenta la depresión del sistema nervioso central, principalmente la depresión respiratoria.
- Con tranquilizantes antipsicóticos, aumenta la sedación, acentúa cualquier efecto cardiovascular.
- Con inhibidores de la MAO, aumenta la incidencia del coma hiperpiréxico e hipertensión.
- Acetaminofén y tramadol, pseudoefedrina, deprime la respiración, genera un daño psicomotor y aumenta el riesgo de desarrollar el síndrome de la serotonina.
- Antihistaminas el paciente desarrolla un efecto analgésico sinérgico.
- Succinilcolina, incrementa el riesgo de bradicardia.
- Antagonistas a opioides, revierte la dependencia en los pacientes.

Katzung, 1999 (50), ePocrates, 2002 (135).

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Fundamentos Teóricos.

Como ya se mencionó estos fármacos se conocen como AINE y al igual que dentro de los analgésicos narcóticos el prototipo era la morfina, en este grupo el prototipo es la aspirina (ácido acetilsalicílico)

El mecanismo más importante por el cual este tipo de fármacos tiene un efecto analgésico es que son capaces de inhibir a la enzima llamada ciclooxigenasa, que está involucrada en la vía que lleva su mismo nombre y que permite la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos, como ya se ha explicado dentro del capítulo de conceptos generales (Fig. 2). Llorens, 2002 (59)

La primera enzima involucrada en la vía sintética de prostaglandinas se llama prostaglandina de endoperóxido sintetasa, también conocida como ciclooxigenasa de ácidos grasos que utiliza como sustrato al ácido araquidónico para formar productos intermedios inestables y prostaglandinas. Como también ya se ha mencionado en el capítulo de conceptos generales, existen dos isoformas de la ciclooxigenasa, llamadas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). COX-1 es una isoforma constitutiva que tiene acción en lugares como el estómago, vasos sanguíneos y riñones. La segunda isoforma, COX-2, solo se expresa en situaciones de inflamación generada por citocinas, mitógenos, endotoxinas y en general mediadores inflamatorios. Mitchell, 1993 (92).

En nuestros días se ha demostrado que las diferencias estructurales de COX-1 y COX-2 es en un sitio conservado(L384) que se orienta de manera diferente. En COX-1, por ejemplo la presencia de fenilalanina en la posición 503 permite la colocación de esta cadena lateral al sitio activo, mientras que en COX-2 la posición 503 esta ocupada por una leucina, lo que permite que la misma cadena lateral se oriente bastante lejos del sitio activo. Esta diferencia estructural puede ser una de las causas de la selectividad de la inhibición de COX-2 aunque no la única, en realidad el conjunto de varias pequeñas diferencias son las que permiten las diferencias tanto funcionales como de selectividad. Kalgutkar, 2000 (46).

Analgésicos como la aspirina modifican en forma covalente las estructuras de los dos tipos de isoenzimas, por lo que la inhibición de la actividad de la enzima es irreversible.

El problema es que la velocidad de recambio de esta enzima en diferentes tejidos es frecuente, situación que determina de manera directa el tiempo de acción de la aspirina.

Florez, 1992 (33); Goodman, 1996 (37); Katzung, 1999 (50)

Relación estructura-actividad

La mayor parte de los AINE son ácidos orgánicos y a diferencia de la aspirina, la mayoría actúan como inhibidores competitivos reversibles de la ciclooxigenasa.

La nabumetona aún cuando no es originalmente un ácido, in vivo es transformado a un derivado activo del ácido acético.

Puede decirse que los salicilatos actúan gracias a su contenido de ácido salicílico, aún cuando la aspirina se caracterice por su habilidad para acetilar proteínas. La posición orto del grupo hidroxilo es una característica fundamental en la acción del salicilato.

El ácido salicílico es muy irritante por lo que para su uso sistémico se utilizan sus derivados como son ésteres del ácido salicílico (sustitución del grupo carboxilo) y ésteres del salicilato de ácidos orgánicos donde se conserva el grupo carboxilo y se sustituye el grupo hidroxilo.

Se ha observado que sustituciones en los grupos carboxilo o hidroxilo pueden cambiar la potencia en la toxicidad de los salicilatos.

El acetaminofén tiene actividad antipirética por su estructura aminobencénica, cuando se introducen otros radicales en el grupo hidroxilo del compuesto o en el grupo amino libre de la anilina, los mejores resultados se logran con los éteres alquilfenólicos. Goodman, 1996 (37)

Efectos adversos y precauciones.

Los AINE a dosis altas al igual que los analgésicos narcóticos, presentan efectos adversos indeseables en común entre los que destacan:

- Úlcera e intolerancia en vías gastrointestinales, que es muy común y que muchas veces se acompaña de anemia debido a hemorragias.
- Inhibición de la motilidad uterina.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Bloqueo de la agregación plaquetaria.
- Inhibición de la función renal mediada por la prostaglandina.

Probablemente, la presencia de úlceras gástricas al consumir estos fármacos se debe a dos factores:

1. Al ingerir el analgésico, éste permite la difusión retrógrada del ácido al interior de la mucosa gástrica y la inducción del daño tisular.
2. Como este tipo de fármacos inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas, disminuye la protección celular de la mucosa intestinal, ya que particularmente

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

la PGE₂ y la PGI₂ actúan como agentes citoprotectores, de tal manera que inhiben la secreción ácida del estómago y estimulan la secreción de mucina.

La menor agudeza auditiva en un paciente representa un signo temprano de intoxicación por salicilatos.

Los AINE además evitan la formación del tromboxano A₂, por lo que las plaquetas no se agregan fácilmente y el tiempo de hemorragia se prolonga.

Es de cuidado el uso continuo de analgésicos no opioides en pacientes con insuficiencia congestiva cardíaca, cirrosis hepática y ascitis, así como en pacientes que padecen nefropatías crónicas, debido a que éstos disminuyen la corriente sanguínea por los riñones pudiendo desencadenar una insuficiencia renal aguda.

El edema es otro efecto adverso que se puede generar en este tipo de pacientes gracias a que los AINE estimulan la retención del sodio y agua debido a que las prostaglandinas inhiben la reabsorción del cloruro y como estos fármacos evitan su biosíntesis, el efecto ya no se lleva a cabo.

Estos fármacos también estimulan la hiperpotasemia por la falta de secreción de renina, que también es inducida por las prostaglandinas.

El abuso de mezclas analgésicas puede producir un daño renal.

Algunos niños pueden presentar toxicidad hepatocelular a causa del consumo de salicilatos, sin embargo, el daño es reversible y el efecto no es muy frecuente.

Cuando el organismo no tolera los AINE manifiesta rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria, asma bronquial, edema laríngeo, broncoconstricción, hipotensión.

Los salicilatos al unirse fuertemente a proteínas plasmáticas puede intensificar el efecto de otros fármacos que son desplazados en su unión con estas mismas proteínas.

En niños con infecciones víricas el uso de salicilatos ha descrito la aparición esporádica del Síndrome de Reye.

Cuando se utilizan dosis tóxicas de salicilatos, éstos pueden provocar efectos sobre el sistema nervioso central como son las convulsiones, depresión, confusión, mareos, delirio, psicosis, estupor y coma. En pacientes con signos manifiestos de carditis, los salicilatos pueden originar una insuficiencia congestiva y un edema pulmonar. En ancianos los salicilatos pueden originar edema pulmonar no cardiógeno cuando su consumo es prolongado. Se restringe el uso de salicilatos en pacientes con hepatopatías ya que su uso puede aumentar los factores de riesgo para una necrosis del tejido hepático.

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

El acetaminofén a dosis terapéuticas puede producir erupciones cutáneas, urticarias o eritematosas que pueden estar o no acompañadas de fiebre medicamentosa. Una sobredosis de acetaminofén puede producir necrosis hepática, que inclusive puede llegar a ser mortal.

La fenilbutazona se ha asociado a la aparición repentina de la insuficiencia de médula ósea, en donde los pacientes desarrollan una anemia aplásica que los conlleva a la muerte y aunque la frecuencia es de 1/50,000 personas este fármaco solo se emplea por lapsos menores de una semana. En ancianos se incrementa este riesgo por lo que su uso está prohibido en ellos. Además puede producir síndrome nefrótico, neuritis óptica, sordera.

Katzung, 1999 (50)

El uso de ibuprofeno puede generar efectos adversos en el tubo digestivo entre los que destacan náusea, sensación de distensión de vías gastrointestinales. Si el paciente al consumirlo presenta perturbaciones oculares debe dejar de consumirlo. Reacciones comunes a este fármaco son urticaria, retención de fluidos, elevación de las transaminasas (aminotransferasas), constipación, dolor abdominal y reacciones muy serias aunque no muy frecuentes son: anafilaxis, falla renal, broncoespasmos, se le relaciona con el síndrome de Steven Jonson, nefritis intersticial, hepatotoxicidad y agranulocitosis.

El naproxeno sobre el sistema nervioso central puede generar cefaleas, este efecto también lo presenta y de manera más frecuente la indometacina, además de somnolencia, mareos, sedación, depresión y hasta fatiga. En las vías gastrointestinales puede generar desde molestias leves hasta hemorragias. Las reacciones comunes y serias son las mismas que las del ibuprofeno. MICROMEDEX, 2002 (83)

El fenoprofeno tiene mayores efectos adversos en el tubo digestivo que se pueden advertir por dolores abdominales lo interesante de este fármaco es que aunque se presentan siempre son en menor intensidad que la aspirina. También pueden presentarse erupciones cutáneas, mareos, lasitud, anorexia y confusión.

El ketoprofeno en el 30% de los pacientes administrados, permite el desarrollo de efectos adversos como retención de líquidos, aumento de la concentración plasmática de creatinina y lesiones en el tubo digestivo, sin embargo todos estos efectos son leves y menos frecuentes de los que se presentan con la aspirina, de hecho al consumir este fármaco con leche, alimentos y antiácidos los efectos adversos disminuyen de manera notable. Bevan, 1982 (9)

El paciente que consume oxaprozina puede desarrollar hipersensibilidad a éste y a la par hipersensibilidad a la aspirina, también puede inducir asma. Esta contraindicado para mujeres embarazadas a partir del tercer trimestre, tampoco se recomienda su uso en la labor de parto.

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Puede generar hemorragias gastrointestinales, su administración es de cuidado en ancianos e hipertensos.

Con el flurbiprofeno se debe tener las mismas precauciones que con la oxaprozina.

El piroxicam, derivado de los oxicam presenta efectos adversos en el 20% de los pacientes que lo consumen, éstos efectos suelen ser tan drásticos que el 5% de ellos suspende su uso, los efectos son reacciones gastrointestinales, disminución de la excreción renal de litio, factor muy importante en la medicina.

La indometacina genera frecuentemente efectos adversos sobretodo en el tracto gastrointestinal entre los que destacan anorexia, nausea y dolor abdominal, generalmente inducen la formación de úlceras si el uso es continuo. La indometacina presenta como característica especial, que además de ser un antiinflamatorio tiene efectos sobre el sistema nervioso central lo que le genera al paciente que la consume, la sensación de "flotar en el aire". En niños se ha prohibido su uso, ya que se le considera un factor de riesgo para el desarrollo de hepatitis.

El etodolaco puede generar irritación y úlceras gastrointestinales aunque es raro que suceda. Cuando un paciente lo consume por más de un año puede presentar erupciones cutáneas y efectos sobre el sistema nervioso central.

La tolmetina produce una serie de efectos colaterales entre los que destacan dolor epigástrico, dispepsia, nausea y vómito de manera más frecuente(15% de los pacientes que la consumen), en sistema nervioso central, puede desencadenar efectos como nerviosismo, angustia, insomnio, somnolencia y alteraciones visuales.

El diclofenaco puede generar alteraciones en el tubo digestivo con las mismas características que se han comentado, incrementa la actividad de las aminotransferasas hepáticas de manera reversible.

El ketorolaco puede generar somnolencia, mareo y cefalea.

Debido a su alta toxicidad está prohibido el uso de ácido mefenámico en niños o mujeres embarazadas, sus principales efectos colaterales son sobre el aparato digestivo y se manifiestan como dispepsia, diarrea intensa, esteatorrea. Algunas veces el paciente que lo consume puede presentar anemia hemolítica autoinmune.

Por lo anterior los fenamatos están contraindicados a personas que tienen antecedentes de enfermedades en vías gastrointestinales y en todo aquel paciente que al consumirlos desarrolle diarrea o algún tipo de erupción cutánea.

Bevan, 1982 (9): Goodman, 1996 (37)

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

En los AINE que se ha encontrado un mayor riesgo que al consumirlo, el paciente desarrolle una reacción anafiláctica, son: diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno. Van Puijenbroek, 2002 (124)

Todos aquellos AINE que se administren por vía tópica puede inducir que el paciente desarrolle una falla renal aguda. Krummel, 2000 (54).

Farmacocinética.

Salicilatos

La farmacocinética de los salicilatos es compleja debido a que cuando se utilizan como analgésicos se administran dosis pequeñas, mientras que cuando se utilizan como antiinflamatorios se administran dosis elevadas.

Absorción: Se absorben en mayor parte en la porción superior del intestino delgado, pero también pueden absorberse en el estómago. La absorción del salicilato se realiza por difusión pasiva cuando los salicilatos se encuentran en su forma no ionizada, de tal manera que el pH gástrico es un factor que interviene en este proceso así un pH alto (arriba de 7) permite que la forma ionizada del analgésico predomine, ya que su pK_a es de 3.5, lo que nos permite concluir que su absorción sería más lenta cuando en realidad es en estas condiciones cuando la velocidad de absorción es mayor, ya que la solubilidad de los salicilatos y la disolución de la tableta aumenta. En el plasma se pueden identificar concentraciones importantes 30 minutos después de su consumo, su concentración máxima se alcanza a las dos horas.

Cuando el salicilato se consume con alimentos se retrasa su absorción.

Si la absorción de salicilatos se realiza por el recto el proceso es más lento e incompleto. La absorción por la piel es rápida.

Distribución: Los salicilatos se distribuyen en todos los tejidos corporales y líquidos transcelulares. Se transportan por un sistema saturable, en el líquido cefalorraquídeo a través del plexo coroideo, además de que cruzan fácilmente la barrera placentaria. La aspirina puede absorberse en su forma original, pero una parte llega al torrente sanguíneo en forma de ácido salicílico ya que es hidrolizada por las esterasas presentes en la mucosa gastrointestinal y en el hígado, no obstante una vez en torrente sanguíneo el ácido acetilsalicílico es hidrolizado a ácido salicílico.

Casi el 90% del salicilato presente en el plasma está ligado a proteínas, la aspirina se une en menor grado.

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Biotransformación: Los salicilatos se biotransforman en casi cualquier tejido en estructuras como el retículo endoplásmico y mitocondrias, los salicilatos se biotransforman en tres metabolitos principales que son:

- Ácido salicílico, que se forma mediante la conjugación del salicilato con la glicina.
- Glucurónido de salicilfenólico
- Glucurónido de salicilacilo

Todos estos conjugados son altamente hidrosolubles.

Otra biotransformación incluye la oxidación, cuyo metabolito es el ácido 2,5-dihidroxibenzoico, conocido como ácido gentísico. Ácido que también puede conjugarse para formar el ácido gentísico.(Fig. 42)

También pueden formarse ácido 2,3,5-trihidroxibenzoico y 2,3-dihidroxibenzoico

Goodman, 1996 (37). Katzung. 1999 (50).

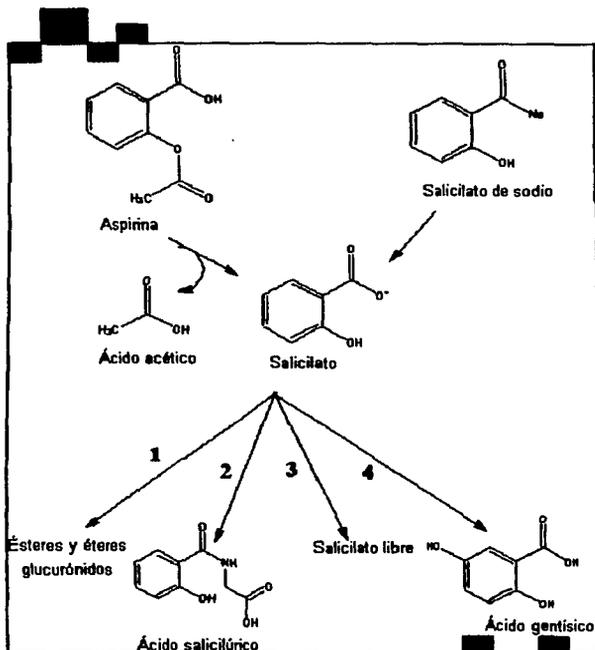


Fig. 42. Estructura y Metabolismo de los salicilatos.

1. Conjugación con ácido glucurónico
2. Conjugación con glicina
3. Sin reacción
4. Oxidación.

Katzung. 1999 (50)

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Eliminación: Los metabolitos de los salicilatos se excretan por la orina, los salicilatos libres también, los porcentajes son los siguientes:

- Ácido salicílico libre.....10%
- Ácido salicílico.....75%
- Glucurónidos fenólico-salicílicos.....10%
- Glucurónidos de acilo.....5%
- Ácido gálico.....< 1%

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Estos porcentajes son variables ya que dependen de la dosis administrada y del pH de la orina, esto puede explicarse por que la eliminación de salicilatos depende directamente de la capacidad del hígado para formar los metabolitos antes mencionados lo que conlleva a que a dosis altas administradas menos cantidad de salicilatos se biotransforma y mas cantidad de salicilato libre se excreta por la orina. Goodman, 1996 (37)

Un factor importante que debe de tomarse en cuenta es el tiempo de vida media de los salicilatos, por ejemplo, la aspirina tiene un tiempo de vida media de 15 minutos en plasma a dosis bajas, los salicilatos por su parte tienen un tiempo de vida media de 3 horas a dosis bajas pero a dosis terapéuticas altas de 15 a 30 horas. Este factor es importante por que a dosis antiinflamatorias usuales o terapéuticas altas, un incremento mínimo en la dosis administrada puede generar un aumento desproporcionado de la concentración de salicilatos en plasma. La explicación de que el tiempo de vida media cambie con la dosis se debe al orden cinético de cada una de las reacciones de biotransformación, así, una reacción de glucuronación para formar el ácido salicílico y salicílico tiene una cinética de orden cero, lo cual quiere decir que el proceso es fácilmente saturable y que cuando se administren altas dosis de salicilatos la concentración en plasma aumentará de manera desmedida. Como consecuencia las variaciones interindividuales de niveles plasmáticos para una misma dosis son muy grandes. Florez, 1992 (33); Goodman, 1996 (37)

Acetaminofén

Absorción: El acetaminofén también conocido como paracetamol se absorbe de manera rápida en el tubo gastrointestinal, de hecho se considera que la absorción del fármaco es casi completa. La velocidad de absorción depende fundamentalmente de la velocidad del vaciamiento gástrico de tal manera que su absorción se retrasa con el consumo de alimentos o con la ingesta de anticolinérgicos y opiáceos, mientras que se agiliza con el consumo de

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

metoclopramida. Treinta a sesenta minutos después de la administración del fármaco se alcanzan las concentraciones máximas en plasma. La absorción por el recto también es adecuada aunque más lenta. Breda, 2002 (14); Florez, 1992 (33)

Distribución: Su unión a proteínas es variable, sin embargo no excede el 50%. Se distribuye por los tejidos y líquidos, se metaboliza el 95% de la dosis administrada en el hígado. Florez, 1992 (33); Goodman 1996 (37)

Biotransformación: A dosis terapéuticas su tiempo de vida media es de dos horas. Las reacciones de biotransformación que sufre el acetaminofén son:

- Conjugación con el ácido glucurónico, en un 60%
- Conjugación con el ácido sulfúrico, en un 35%
- Conjugación con cisteína, en un 3%
- Hidroxilaciones
- Desacetilaciones.

Estos últimos dos procesos en mínimas cantidades, no obstante de cuidado, ya que la N-hidroxilación mediada por el citocromo P₄₅₀ genera la formación del N-acetilbenzoquinoneimina que es sumamente reactivo. En bajas cantidades este metabolito reacciona con el grupo sulfhidrilo del glutatión, sin generar mayor problema al conjugarse con la cisteína o con el ácido mercaptúrico, pero en altas cantidades la velocidad de síntesis del metabolito supera el de la formación del glutatión hepático y reacciona con los grupos sulfhidrilos de los hepatocitos inactivándolos y produciendo necrosis hepática.

Excreción: Se excreta en su totalidad por la orina.

Florez, 1992 (33); Goodman, 1996 (37)

Fenilbutazona, Metamizol (Dipirona), Oxifenbutazona

Absorción: La fenilbutazona y dipirona se absorben bien por vía oral en un tiempo máximo de una hora a una hora con treinta minutos después de la administración. Florez, 1992 (33), Goodman 1996 (37)

La absorción es completa. Puede absorberse de manera adecuada en el recto.

Distribución: A dosis terapéuticas mas del 98% de la fenilbutazona absorbida se une a proteínas y pasa al líquido sinovial, donde se pueden encontrar concentraciones de hasta 80% de la concentración inicial en plasma, esta característica le permite permanecer dentro del organismo humano hasta tres semanas después de suspendido el tratamiento. Además en

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

menor concentración, la fenilbutazona puede distribuirse en tejidos como el renal, adrenal, el bazo, el miocardio, el pulmonar. MICROMEDEX 2002 (88).

La oxifenbutazona se liga a proteínas ampliamente en un porcentaje mayor al 98% Florez, 1992 (33), Goodman 1996 (37)

Biotransformación: La fenilbutazona se metaboliza por oxidación y conjugación del ácido glucurónico, el metabolito principal de la fenilbutazona es la oxifenbutazona. Se ha descubierto que este metabolito tiene propiedades antirreumáticas. La vida media de este metabolito es de varios días, razón por lo cual se le atribuye una alta toxicidad y se ha tratado de retirar del mercado.

La dipirona se hidroliza rápidamente en plasma, por lo que no puede ser detectada en éste. El metabolito resultante es la 4-metilaminoantipirina que se desmetila para formar el 4-aminoantipirina, el 4-acetil y el 4-formilaminoantipirina, estos dos últimos metabolitos son inactivos a diferencia de los dos primeros. Puede decirse que los metabolitos activos tienen un tiempo de vida media de 3 a 4 horas. Florez, 1992 (33), Goodman 1996 (37)

Ibuprofeno, Naproxeno, Fenoprofeno, Ketoprofeno, Oxaprozina, Flurbiprofeno

Todos los derivados propiónicos presentan características similares, entre las que destacan:

- Presentan un carácter quiral
- La forma S(+) es la forma activa, aún cuando las formas farmacéuticas son preparados racémicos.
- Dentro del organismo, el enantiómero R(-) puede ser invertido en S(+)

Esta última propiedad varía mucho de fármaco a fármaco, así en analgésicos como el ibuprofeno y fenoprofeno la inversión es más frecuente que en el flurbiprofeno.

Absorción: Todos se absorben por la vía oral de forma completa excepto el fenoprofeno, con un promedio del 85% de absorción.

Administrado por vía oral las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en:

- Una a dos horas con el flurbiprofeno
- Dos horas con el ibuprofeno, fenoprofeno y ketoprofeno
- Dos a cuatro horas con el naproxeno
- De tres a seis horas con la oxaprozina, solo se administra una vez al día.

La absorción por vía rectal es más lenta pero completa.

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

La absorción por vía oral también se ve influida por los alimentos, por la administración del hidróxido de magnesio los cuales retrasan su absorción en el estómago pero si se administra a la par bicarbonato de sodio la absorción se acelera. Breda, 2002 (14); MICROMEDEX, 2002 (83).

El ketoprofeno también se puede administrar por vía tópica. Krummel, 2000 (54).

Distribución: Todos se ligan a proteínas plasmáticas en más del 99% sin embargo a concentraciones terapéuticas solo una pequeña parte se une a ellas, puede pasar lentamente al interior de los espacios sinoviales y permanecer ahí acumuladas hasta que las concentraciones en plasma disminuyan.

El naproxeno puede atravesar la placenta y todos pueden distribuirse al líquido sinovial.

Biotransformación: El tiempo de vida media del ibuprofeno es de dos horas. Sus metabolitos principales consisten en compuestos hidroxilados o carboxilados. Breda, 2002 (14)

El tiempo de vida media del naproxeno es de catorce horas y puede aumentar de acuerdo a la edad. La reacción de biotransformación más importante que sufre el naproxeno es una desmetilación en la posición seis que posteriormente se conjuga, ambos metabolitos son inactivos. MICROMEDEX, 2002 (83)

El fenoprofeno se metaboliza casi completamente, el metabolito mas importante se llama 4-hidroxfenoprofeno. Todos los metabolitos generados forman conjugados con el ácido glucurónico.

La vida media del ketoprofeno en plasma es de dos horas. Se biotransforma por conjugación del ácido glucurónico .

La oxaprozina se metaboliza en el hígado, con una vida media de 40 a 60 horas. Sufre en un 60% reacciones de oxidación y en un 35% reacciones de conjugación con el ácido glucurónico. MICROMEDEX, 2002 (84)

El flurbiprofeno es metabolizado por hidroxilación y conjugación con una vida media de seis horas.

Excreción: El ibuprofeno y ketoprofeno se eliminan rápidamente por la orina en forma de sus metabolitos, menos del 1% se eliminará en su forma sin metabolizar. Breda, 2002 (14)

Los metabolitos del naproxeno y fenoprofeno se eliminan por la orina.

La oxaprozina también se excreta por la orina en un 65% en forma de conjugado y alrededor de un 30% en heces. Goodman, 1996 (37); MICROMEDEX, 2002 (84)

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Piroxicam, Tenoxicam

Absorción: Todos los derivados del oxicam se absorben bien por la vía oral, llegando a su concentración máxima en plasma de dos a cuatro horas después de la administración. A diferencia de otros AINE, el consumo de alimentos no modifica la velocidad de absorción.

Su administración por vía rectal implica la pérdida del 20% del total administrado.

El piroxicam puede absorberse por mucosas. Diez-Ortego, 2002 (27)

La aplicación por geles de los derivados del oxicam es ampliamente utilizada, presentando una absorción rápida. Gupta, 2002 (38)

Distribución: Los derivados del oxicam se ligan a proteínas en más de un 99%, por lo que su volumen de distribución no es alto, son capaces de llegar hasta un equilibrio entre plasma y líquido sinovial en 9 horas aproximadamente. Su concentración en el líquido sinovial es el 40% de su concentración en plasma. MICROMEDEX, 2002 (89) Y (90)

Biotransformación: El piroxicam se metaboliza ampliamente por medio del citocromo P₄₅₀ (CYP2C) principalmente hidroxilando su anillo piridil, otro metabolito del piroxicam es su conjugado glucurónico. La vida media del piroxicam es de aproximadamente 50 horas.

El tenoxicam tiene un tiempo de vida media más alto todavía, de 70 horas aproximadamente, su metabolismo también implica hidroxilaciones y conjugaciones hasta formar el metabolito llamado 5-hidroxi-6-orto-glucuronidato.

Eliminación: Se excretan por la orina y heces. Goodman, 1996 (37)

Indometacina, Etodolaco, Tolmetina, Diclofenaco, Ketorolaco

Absorción: Todos los analgésicos de este grupo por vía oral se absorbe de manera rápida y completa. Su concentración máxima en plasma se alcanza a:

- Los 50 minutos en el caso de la tolmetina
- Las dos horas en el caso de la indometacina y etodolaco, sin embargo este tiempo puede alargarse si el paciente a la par consume alimentos en el caso de la indometacina y por el contrario se absorben mucho más rápido en presencia de éstos en el caso del etodolaco. MICROMEDEX, 2002 (76)
- Las dos a tres horas después de administrarse el diclofenaco siempre y cuando el paciente lo haya consumido en ayuno. Goodman. 1996 (37)

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

El ketorolaco se administra por vía intramuscular, su absorción es rápida, alcanzando su concentración máxima en plasma a los 40 minutos en promedio de su administración. Rainer, 2000 (102).

Distribución: La indometacina en plasma se une en un 90% a proteínas plasmáticas y a tejidos.

El etodolaco, la tolmetina y el diclofenaco se unen en un 99% a proteínas plasmáticas.

La tolmetina puede acumularse en el líquido sinovial dos horas después de que se administró.

El 80% del ketorolaco administrado es biodisponible el cual se une ampliamente a proteínas plasmáticas. Goodman, 1996 (37); Rainer, 2000 (102).

Biotransformación: La indometacina tiene un tiempo de vida de tres horas aproximadamente, las reacciones para metabolizarla son orto-desmetilación, conjugación con el ácido glucurónico y N-deacilación, reacciones que permiten la formación de metabolitos inactivos.

El etodolaco se metaboliza en el hígado, su vida media es de 7 horas. Sus metabolitos principales son tres, el primero es el conjugado del etodolaco, el segundo corresponde a el metabolito hidroxilado y el tercero al conjugado de este último metabolito, todos ellos son inactivos. MICROMEDEX, 2002 (72)

La tolmetina tiene un tiempo de vida media de 5 horas. Su metabolito principal se origina de la oxidación del grupo metilo en para, de tal manera que se produce el ácido carboxílico correspondiente.

El diclofenaco es metabolizado por el efecto del primer paso y llega a perderse hasta el 50% de la dosis antes de que pueda realizar se acción. El porcentaje restante tiene una vida media de una hora, su biotransformación se realiza en el hígado por el citocromo P₄₅₀, gracias a la familia de isoenzimas CYP2C, que hidroxilan al diclofenaco permitiendo la formación de 4-hidroxiciclofenaco que a su vez se conjuga con el ácido glucurónico y después puede sufrir una sulfonación.

El ketorolaco no es metabolizado tan ampliamente como los demás fármacos de este grupo, ya que hasta el 60% de ketorolaco excretado en orina no sufre modificación alguna, del 40% restante la mayoría se encuentra conjugado con el ácido glucurónico. Florez, 1992 (33); Goodman, 1996 (37)

Eliminación: Los metabolitos de la indometacina, se eliminan por heces, orina y bilis, aunque sufren circulación enterohepática

El etodolaco se excreta en un 72% en la orina y en un 16% en heces. MICROMEDEX, 2002 (72)

El ketorolaco se excreta totalmente por la orina.

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

El diclofenaco se excreta en un 65% por la orina y en un 35% por la bilis. Goodman, 1996 (37).

Ácido meclofenámico, Ácido mefenámico

Absorción: El meclofenamato y el ácido mefenámico se absorben bien por vía oral, a las dos horas y a las 4 horas respectivamente se alcanza la concentración máxima en plasma.

Biotransformación: Los fenamatos poseen un tiempo de vida media de 4 horas aproximadamente. Se metaboliza hidroxilándose en la posición tres y conjugándose con el ácido glucurónico, otro metabolito común es el conjugado del 3-carboxilo.

Eliminación: El ácido mefenámico se excreta por la orina cuando el metabolito se encuentra conjugado y por las heces cuando el metabolito no está conjugado.

Goodman, 1996 (37).

Una comparación de las características farmacocinéticas de los compuestos antes tratados se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 2.0 Características farmacocinéticas de los antiinflamatorios no esteroideos. Modificado de Florez, 1992 (33).

Fármacos	Absorción mL (%)	Metabolismo presistémico	t ½ (horas)	V _d (L)	Unión a proteínas	Cl (mL/kg/min)	Excreción urinaria(%)
Salicilatos							
Ácido acetilsalicílico	> 80	Alto	0.25 - 0.30	14	Variable	9.3	1.4
Salicilato sódico	80-100		2 - 4	10 - 14	90 - 95	0.1	2 - 30
Paraaminofenoles							
Paracetamol	> 95	20%	1.5 - 3	63	20	5	3
Pirazolonas							
Fenilbutazona	>95	Escaso	49 - 142	12	99.4	0.023	1
Metamizol	> 90	—	4 - 9		90 - 95		
Oxifenbutazona	> 98	Escaso	78	12	98		1
Ácido Propiónico							
Fenoprofeno	80-90	Escaso	1.4 - 2.9	7	99	0.5 - 1.1	2 - 5
Flurbiprofeno	> 95	—	3 - 6	7	99	0.3	< 15
Ibuprofeno	> 95	—	2	7	99	0.75	< 1
Naproxeno	100	5%	12 - 15	63	99	0.13	< 1
Ketoprofeno	> 90	Escaso	1 - 3	7.7	95	1.2	< 1
Ácido acético							
Indometacina	100	Escaso	1 - 16	70	90 - 99	2	15
Tolmetina	99	Escaso	5.5 - 8.5	6.8	99.7	1.3	7 - 15
Etodolaco	> 73	—	6 - 7.4	25.2	99		

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Diclofenaco	> 90	40%	1-2	8.4	99.5	4.2	< 1
Ketorolaco	> 90	Escaso			99		
<i>Ácido antranílico</i>							
Ácido mefenámico	> 90	0	3-4	91	99		< 6
Ácido meclofenámico	> 90	0	3-4		99		< 6
<i>Oxicam</i>							
Piroxicam	100	—	30-60	7	99	0.036	< 5
Tenoxicam	100	—	60-75		99		

Es importante recalcar que recientes estudios han demostrado que estadísticamente el ibuprofeno es equivalente al paracetamol como analgésico y es mejor tolerado por los pacientes que la aspirina. Le, 2002 (57).

El ketorolaco, diclofenaco y ketoprofeno son igualmente seguros para el tratamiento del dolor en pacientes que acaban de pasar por un procedimiento quirúrgico. Forrest, 2002 (34)

Como antipirético la dipirona y el ibuprofeno normalizan la temperatura del paciente de manera mucho más eficiente que el paracetamol y es el efecto de la dipirona el más duradero. Wong, 2001 (130)

Farmacodinámica.

Los AINE más utilizados inhiben de manera no selectiva las dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), algunos fármacos como aspirina, indometacina e ibuprofeno poseen una alta selectividad por la COX-1, el diclofenaco, naproxeno y acetaminofén solo una ligera selectividad a esa misma isoenzima a excepción de la nabumetona que inhibe a la COX-2 de manera predominante. La búsqueda de nuevos fármacos hoy en día se basa en obtener productos antiinflamatorios no esteroides con una mayor selectividad para COX-2. Scheiman, 2002 (110)

La manera en que los AINE inhiben la acción de la ciclooxigenasa es que éstos impiden la sustracción del hidrógeno en el carbono 13 del ácido araquidónico, evitando la peroxidación en los carbonos 11 y 15. El ácido acetilsalicílico en cambio acetila de manera covalente un residuo de serina en el sitio activo de la enzima, lo que inhibe su acción de manera irreversible.

Estas acciones nos llevan a la conclusión de que los AINE disminuyen la biosíntesis de prostaglandinas y que mas potente en su actividad analgésica y antiinflamatoria es el fármaco mientras más eficiente sea su poder de inhibición de la COX. Florez, 1992 (33), Goodman, 1996 (37), Mitchell, 1993 (92).

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Salicilatos

El tipo de dolor que alivian los salicilatos es aquél de poca intensidad no visceral, en especial cefalalgia, mialgia y artralgia. Su acción es primordialmente a nivel periférico, su efecto antipirético es rápido y eficaz mientras se manejen dosis terapéuticas, ya que a dosis tóxicas el efecto es mas bien pirético (aumenta la sudoración, para eliminar la sustancia tóxica)

Los salicilatos al perturbar el equilibrio ácido-base, estimulan la respiración ya sea de manera directa o indirecta. Cuando se manejan dosis terapéuticas los salicilatos originan un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa por lo que el paciente tiene que consumir mas oxígeno y producir mas bióxido de carbono. Esta mayor producción de dióxido de carbono, genera que el paciente incremente su ventilación alveolar profundizando su respiración y acelerando levemente su frecuencia para poder mantener la misma presión plasmática de dióxido de carbono. Esto es muy importante ya que si por alguna razón a la par se administra un barbitúrico o un opioide (que generan depresión respiratoria) el equilibrio no se alcanzará y se producirá una acidosis respiratoria.

Por lo tanto el efecto inicial al consumir salicilatos es un alcalosis respiratoria que puede ser compensada por un aumento de excreción de bicarbonato por el riñón, sin embargo a su vez, arrastra consigo la excreción de sodio y potasio hasta que los valores de bicarbonato en el plasma disminuyan y el pH se normalice. Pero cuando se consumen dosis tóxicas de salicilatos en niños y lactantes o tras el uso de grandes cantidades continuas en adultos, se origina una acidosis tanto respiratoria como metabólica ya que la producción de dióxido de carbono aumenta al grado de no poder ser excretado al mismo ritmo, lo que origina una aumento de presión (P_{CO_2}) y disminución del pH sanguíneo, estado que se conoce como acidosis respiratoria no compensada. Se llega al estado de acidosis metabólica por que cuando las concentraciones de salicilatos son tóxicas, se desplazan de 2 a 3 meq/litro de bicarbonato plasmático y disminuye la función renal a causa de la depresión vasomotora, lo que origina una acumulación de ácidos fuertes como el sulfúrico y fosfórico además de los ácidos orgánicos acumulados de manera secundaria por la alteración del metabolismo de carbohidratos que se origina por la glucosuria e hiperglucemia que origina el frecuente uso de salicilatos.

Los salicilatos no influyen en el sistema cardiovascular a dosis terapéuticas, sin embargo, cantidades tóxicas deprimen la circulación por parálisis vasomotora directa y mediada por el sistema nervioso central.

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Como ya se ha comentado el consumo de salicilatos prolonga el tiempo de sangrado ya que al acetilar a la COX plaquetaria de manera irreversible no hay una formación adecuada del tromboxano A₂. Además la aspirina está incluida entre los fármacos que causan un grado leve de hemólisis cuando el paciente que la consume padece deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Los salicilatos además después de un uso constante a grandes dosis estimulan la secreción de esteroides por la corteza suprarrenal estimulando al hipotálamo, este efecto es independiente de su efecto antiinflamatorio. Goodman, 1996 (37)

Bioquímicamente se han explicado cinco mecanismos para explicar la resistencia a la aspirina en pacientes que la consumen de manera periódica y prolongada, éstos son: 1) Bloqueo inadecuado de la activación plaquetaria inducida, 2) Biosíntesis del 2-isoprostano-8-isoprostaglandina, metabolito que permite la peroxidación ácida, 3) y 4) Estimulación de la agregación plaquetaria cuando el paciente es fumador o cuando éste maneja altos niveles de norepinefrina (situaciones de estrés), 5) Aumento de la sensibilidad al colágeno. Cambria-Kiely, 2002 (17)

Acetaminofén

El acetaminofén o paracetamol se puede considerar un analgésico y antipirético con efectos muy similares a los de la aspirina, no así sus efectos antiinflamatorios que son muy débiles, esta característica probablemente se explica debido a que es inhibidor débil de la ciclooxigenasa distribuida en la periferia cuando se encuentran altas concentraciones de peróxidos, ambiente común cuando existe una lesión tisular. Esta última afirmación nos lleva a plantear una problemática ya que si no inhibe la acción de la ciclooxigenasa, cómo es que inhibe la biosíntesis de prostaglandinas para tener un efecto analgésico, la explicación es que el acetaminofén inhibe eficazmente la síntesis de prostaglandinas pero a nivel de sistema nervioso central deprimiendo la excitación neuronal en el núcleo ventral del tálamo evitando el efecto oxidante. Breda, 2002 (14); Florez, 1992 (33).

Además de que tanto el paracetamol como la fenacetina tienen un efecto antinociceptivo periférico y central gracias a su capacidad de activación de mecanismos cerebrales todavía en estudio, totalmente independientes de su acción sobre la ciclooxigenasa. Abbot, 2000 (1)

A diferencia de los salicilatos, el acetaminofén no tiene efectos sobre el sistema respiratorio y el cardiovascular además no produce un desequilibrio ácido-base, no irrita el estómago, no

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

tiene efecto sobre las plaquetas, tiempo de sangrado o actividad uricúrica. Goodman, 1996 (37)

Fenilbutazona, Metamizol (Dipirona), Oxifenbutazona

La fenilbutazona tiene efectos antiinflamatorios similares a los de la aspirina, sin embargo su toxicidad es muy alta y se ha procurado que el fármaco para uso humano se suspenda. Se ha encontrado que parte de sus efectos tóxicos se debe a que el compuesto es capaz oxidar los enlaces sulfhidrido presentes en numerosas enzimas. Miura, 2001 (93)

Se cree que su mecanismo de acción como antiinflamatorio se basa en la inhibición de la migración leucocitaria, lo cual deprime, aunque no evita, la respuesta inflamatoria. En la artritis reumatoide también se ha observado que su efecto se debe a su capacidad de inhibir la migración de los polimorfonucleares (células predominantes en la efusiones articulares), razón por la cual reduce la actividad de éstos en el foco de inflamación. La manera bioquímica en que la fenilbutazona evita la migración de estas células es gracias a su capacidad para modificar la superficie de PMN_s y leucocitos, evitando así su repulsión entre células adyacentes y por lo tanto el efecto migratorio. Como otros AINE, la fenilbutazona también evita la agregación plaquetaria pero no altera la función de la trombina o el fibrinógeno, este efecto ocurre debido a su capacidad para inhibir tanto a la ciclooxigenasa como a las enzimas plaquetarias, lo que evita la síntesis de precursores del tromboxano A₂. Su consumo viene acompañado de retención de sodio y de cloruro con una disminución del volumen urinario.

Tanto la dipirona como la oxifenbutazona son inhibidores de la ciclooxigenasa, sobretodo COX-1. De Souza, 2002 (24), MICROMEDEX, 2002 (85).

El efecto antipirético de la dipirona se debe a que inhibe la acción de moléculas piréticas como IL-8 y prostaglandinas.

En recientes estudios se ha demostrado que la dipirona es también un analgésico por efectos tanto centrales como periféricos antinociceptivos que nada tienen que ver con su acción sobre la ciclooxigenasa. Abbot, 2000 (1)

Ibuprofeno, Naproxeno, Fenoprofeno, Ketoprofeno, Oxaprozina, Flurbiprofeno

Los derivados del ácido propiónico son inhibidores de la ciclooxigenasa aunque la potencia llega a variar de fármaco a fármaco. El ibuprofeno tiene una actividad antiinflamatoria gracias

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

a la inhibición de algunos factores de transcripción como el NF-Kapa B independientemente de su actividad sobre la actividad de la ciclooxigenasa. Tegeder, 2001 (121)

El fenoprofeno, ibuprofeno y la aspirina tienen la misma potencia a la misma dosis, mientras que el naproxeno es veinte veces más potente que la aspirina. Breda, 2002 (14);

Todos alargan el tiempo de sangrado debido a que modifican la acción plaquetaria. Además inhiben la función de los leucocitos especialmente el naproxeno.

El naproxeno es el fármaco que se prefiere de este grupo por su mejor tolerancia y mayor potencia. Florez, 1992 (33).

Se ha demostrado que el naproxeno puede compararse con nuevos analgésicos selectivos a COX-2 por su capacidad de proteger al paciente de enfermedades vasculares. Hawkey, 2001 (43)

La oxaprozina inhibe la síntesis de la prostaglandina E2 a partir del ácido araquidónico, por lo que su acción se semeja mucho a la de la indometacina. Se ha comprobado que tiene una ventaja sobre la aspirina, ya que no afecta tanto la mucosa intestinal ni produce tantas hemorragias. MICROMEDEX, 2002 (84).

Piroxicam, Tenoxicam

Se consideran antiinflamatorios eficaces cuyo mecanismo no solo implica la inhibición de la ciclooxigenasa, sino también la inhibición de la proteoglucanasa y colagenasa. Inhibe la síntesis plaquetaria de la PGE₁, PGF₂ y PG_{2α}. Aunque esta inhibición es reversible. Sus metabolitos no son activos. También se ha comprobado que puede inhibir la fagocitosis de los macrófagos en los procesos de trauma tisular y la liberación de enzimas lisosomales. Los dos son más potentes que la aspirina, el naproxeno y el ácido mefenámico como antiinflamatorios; como antipirético el tenoxicam es equivalente a la indometacina, más débil que el piroxicam, naproxeno y el diclofenaco. Goodman, 1996 (37); MICROMEDEX, 2002 (89) y (90).

Indometacina, Etodolaco, Tolmetina, Diclofenaco, Ketorolaco

La indometacina es un inhibidor de la ciclooxigenasa que es más potente que la aspirina, aunque los pacientes que la consumen no toleran mayores dosis a las toleradas con ésta. A altas concentraciones es capaz de inhibir tanto a COX-1 como a COX-2. Su efecto antipirético

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

se debe a que es capaz de contrarrestar el efecto de moléculas piréticas como interleucinas (IL) o el ácido araquidónico (AA) De Souza, 2002 (24)

La indometacina puede inhibir la movilidad de los polimorfonucleares. Además de ser antiinflamatorio, tiene acciones analgésicas por que actúan a nivel de sistema nervioso central y periférico. Se ha demostrado que es capaz de inhibir de manera muy activa la enzima llamada prostaglandina enoperoxidasa H cintasa (PGHS), enzima que permite la activación plaquetaria. Jaradat, 2001 (45)

Si se consumen dosis altas, es capaz de desacoplar el sistema de fosforilación oxidativa e inhibir la síntesis de mucopolisacáridos.

El etodolaco también es un inhibidor de la ciclooxigenasa y antiinflamatorio, se considera uricosúrico, es de uso reciente. Se ha demostrado que es más potente que la fenilbutazona y naproxeno pero menos potente que la indometacina. MICROMEDEX. 2002 (72).

La tolmetina además de ser antiinflamatorio y analgésico es antipirético.

El diclofenaco además de inhibir a la ciclooxigenasa, es capaz de modificar la liberación del ácido araquidónico y por lo tanto alterar la concentración intracelular de leucocitos de éste en su forma libre. Últimamente se ha comprobado que el uso crónico del diclofenaco permite la inducción de un sitio activo en la COX-2 que es sensible a este analgésico pero no a otro AINE, de hecho se vuelve insensible a la aspirina. Simmons, 1999 (114).

El ketorolaco es antipirético y analgésico ya que inhibe la formación de prostaglandinas, sin embargo su efecto antiinflamatorio solo se alcanza a grandes dosis. Inhibe la agregación plaquetaria.

Ácido meclofenámico, Ácido mefenámico

Los fenamatos tienen como mecanismo de acción bloquear los espacios de las uniones celulares para impedir de esa manera la comunicación intercelular. Harks, 2001 (41)

Otros estudios han demostrado que los fenamatos desacoplan y evitan la sulfatación "in vivo" Vietri, 2000 (127)

Aplicaciones terapéuticas.

Salicilatos

Los salicilatos se utilizan para combatir la inflamación, en diversos tipos de artritis y en lesiones músculo esqueléticas, para efectos antipiréticos solo se aplica cuando el paciente

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

siente un alivio al disminuir la hipotermia. Con fines analgésicos, los salicilatos se utilizan para aliviar dolores inespecíficos como mialgias, cefaleas, neuralgias, artralgias. Se consideran los productos de referencia para combatir la artritis reumatoide.

Algunas veces se utilizan como tratamiento o profilaxis en cuadros de trombosis de venas profundas y en mujeres embarazadas con un alto riesgo de presentar hipertensión y eclampsia. Goodman, 1996 (37)

Se ha comprobado que el uso de la aspirina permite una regresión de los adenomas del colon preexistentes. Reddy, 2002 (104)

Fenacetina, Acetaminofén

El acetaminofén puede sustituir a la aspirina ya sea como analgésico o como antipirético sobretodo con pacientes que padecen la úlcera péptica. Recientes estudios han comprobado que el uso del acetaminofén en pacientes que acaban de sufrir un infarto es recomendable para evitar la elevada temperatura que sufren generalmente a las 24 horas del evento. Hyllested, 2002 (44) En pacientes de alto riesgo, como puede ser aquél que ha sufrido un proceso quirúrgico, debe de administrársele como analgésico de primera opción el paracetamol. Hyllested, 2002 (44)

La fenacetina hoy en día ya no se utiliza por su alta toxicidad renal. Goodman, 1996 (37)

Fenilbutazona, Metamizol (Dipirona), Oxifenbutazona

La fenilbutazona se utiliza en casos excepcionales para el tratamiento de la gota aguda y en pacientes con artritis reumatoide. Florez, 1992 (33).

La oxifenbutazona se ha utilizado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide, pero su uso no puede ser prolongado por sus efectos hematológicos adversos. MICROMEDEX, 2002 (85)

Piroxicam, Tenoxicam

Se utiliza para aliviar el dolor de la artritis reumatoide y osteoartritis, pero también se utiliza para aliviar el dolor de la gota y dolor post-operatorio.

El tenoxicam se utiliza para el tratamiento de enfermedades reumáticas e inflamatorias.

Goodman, 1996 (37)

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Indometacina, Etodolaco, Tolmetina, Diclofenaco, Ketorolaco

La indometacina se utiliza con poca frecuencia, de hecho como analgésico no se recomienda su uso, puede utilizarse esporádicamente como antipirético, en el caso de que un paciente la consuma como analgésico y antiinflamatorio se recomienda una administración de una sola dosis y por la noche para evitar el desarrollo de los efectos colaterales ya comentados. Aunque no es uricosúrica, se utiliza para combatir la gota, además se puede utilizar como agente tocolítico para evitar las contracciones uterinas en un trabajo de parto pretérmino. En neonatos se utiliza para controlar la insuficiencia cardiaca, siempre y cuando se vigile su diuresis que no debe ser menor a 0.6 mL/kg/h si se quiere evitar los efectos nefrotóxicos que origina.

El etodolaco se utiliza para aliviar el dolor post operatorio y para el dolor artrítico.

La tolmetina se utiliza para el tratamiento del dolor artrítico, aunque su eficiencia no difiere mucho de la de la aspirina, es mejor tolerada por los pacientes. Mutschler, 1995 (95).

El diclofenaco se vende de manera comercial como diclofenaco sódico y al igual que los fármacos de este grupo se utiliza para aliviar el dolor artrítico y la espondilitis anquilosante.

El ketorolaco es mas un analgésico que antiinflamatorio, ha sustituido el uso de analgésicos opioides para aliviar el dolor post operatorio si se administra por vía intramuscular. Por vía oral se utiliza para aliviar el dolor crónico. Rainer, 2000 (102).

Ácido meclofenámico, Ácido mefenámico

El ácido mefenámico no presenta ninguna ventaja ni como analgésico ni como antiinflamatorio sobre algún otro AINE, sin embargo últimamente se ha comprobado que los fenamatos tienen la capacidad de inhibir la proliferación de células del músculo liso por lo que podrían utilizarse como medicamentos preventivos en pacientes con un alto riesgo a desarrollar restenosis.

Schober, 2002 (111)

Interacciones farmacológicas.

Salicilatos

- Con anticoagulantes hay un alto riesgo de que el paciente presente hemorragias.
- Con inhibidores de COX-2 hay un alto riesgo de que el paciente presente hemorragias gastrointestinales y efectos sinérgicos.
- Con diuréticos hay un alto riesgo de que el paciente presente toxicidad por salicilatos.

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

- Con alcohol hay un alto riesgo de que el paciente presente hemorragia gastrointestinal y gastritis (efecto sinérgico)
- Con insulina, hay un alto riesgo de que el paciente presente hipoglucemia.
- Con otros AINE hay un alto riesgo de que el paciente presente hemorragias intestinales.
- Con sulfopirazonas hay un alto riesgo de que el paciente presente hemorragias.
- Con sustancias que alcalinizan la orina, hay un alto riesgo de que el paciente disminuya sus niveles plasmáticos de salicilatos y su excreción aumente.

ePocrates, 2002 (135)

Acetaminofén

- Con barbitúricos y carbamazepina hay un alto riesgo de que el paciente presente toxicidad por acetaminofén, por el alto grado de formación de metabolitos en el hígado.
- Con alcohol hay un alto riesgo de que el paciente desarrolle hepatotoxicidad por la elevada producción de sus metabolitos tóxicos.
- Con isoniazida hay un alto riesgo de que el paciente desarrolle hepatotoxicidad.
- Con otros AINE existe un alto riesgo de que el paciente desarrolle nefrotoxicidad.
- Con fenitoínas existe un alto riesgo de que el paciente desarrolle hepatotoxicidad.
- Con warfarina hay un alto riesgo de que el paciente padezca hemorragias frecuentes.

La fenacetina es demasiado nefrotóxica, por lo que su uso está prohibido, sin embargo antes fue muy utilizada como analgésico.

ePocrates, 2002 (135); Mutschler, 1995 (95)

Fenilbutazona, Metamizol (Dipirona), Oxifenbutazona

La fenilbutazona:

- Desplaza a otros fármacos entre los que destacan otros antiinflamatorios, anticoagulantes e hipoglucemiantes orales, sulfonamidas.
- Con la warfarina el paciente desarrolla un alto riesgo de presentar hemorragias.

ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO OPIOIDES

FARMACOLOGÍA

Derivados del Ácido propiónico, derivados del Oxicam y derivados del ácido acético

Los fármacos que pertenecen a estos grupos no alteran los efectos de los hipoglucemiantes ingeridos ni de la warfarina.

Excepto el ibuprofeno, quien casi no presenta interacciones farmacológicas, los demás fármacos que conforman los derivados del ácido propiónico:

- Con inhibidores de la ECA alteran la función renal y deprimen su efecto antihipertensivo.
- Con acetaminofén incrementan el riesgo de que el paciente desarrolle nefrotoxicidad.
- Con bloqueadores del receptor para la angiotensina II alteran la función renal, disminuyen la actividad de estos bloqueadores antihipertensivos y son un factor de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad.
- Con anticoagulantes pueden utilizarse como método alternativo, sin embargo aumentan el riesgo de que el paciente desarrolle hemorragias.
- Con la aspirina pueden utilizarse como alternativa a baja dosis aunque aumentan el riesgo de hemorragias.
- Con bloqueadores β sistémicos así como corticoesteroides generan una retención de agua y sodio y disminuyen la actividad antihipertensiva de estos fármacos.
- Con inhibidores de la COX-2, aumentan el riesgo de daños gastrointestinales y hemorragias.
- Con ciclosporina aumentan el riesgo en el paciente de nefrotoxicidad.
- Con diuréticos impiden su acción de manera completa, deprimiendo el efecto antihipertensivo.
- Con alcohol aumenta la gastritis y las hemorragias gastrointestinales, la combinación de estos dos compuestos está prohibida.
- Con cualquier tipo de quinolonas aumentan la estimulación de éstas con el sistema nervioso central.
- Probenecid, aumentan los efectos adversos característicos de los AINE.

ePocrates, 2002(135) ; Florez, 1992 (33); Goodman, 1996 (37)

El diclofenaco es un fármaco que no interactúa in vivo con la codeína. Ammon, 2002 (4).

ANALGÉSICOS

SÍNTESIS DE NUEVOS ANALGÉSICOS

Debido a que los analgésicos generan un conjunto de efectos adversos, los farmacólogos y orgánicos buscan síntesis de nuevos productos que impidan el desarrollo de tolerancia, dependencia o efectos nocivos para la salud del paciente.

La búsqueda de estos nuevos fármacos se ha encauzado en muy diferentes rubros entre los que destacan:

- Modificar la estructura de analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios que hoy se usan en la clínica.
- Sintetizar nuevas moléculas a partir de nuevos conocimientos de la fisiopatología del dolor. Como ya se ha comentado durante este trabajo, el dolor es la consecuencia de numerosos procesos y las nuevas técnicas moleculares han permitido el análisis de los mecanismos que producen el dolor generando el planteamiento de nuevas tácticas de alivio.
- Debido a que el proceso nociceptivo del dolor se desarrolla a través de la interacción de numerosos blancos moleculares y celulares para la terapia génica, el tratamiento del dolor por esta vía no debe descartarse.

El avance tecnológico ha permitido que nuevos estudios bioquímicos puedan desarrollarse a un menor costo y con mayor eficiencia, por lo que ciertos grupos de investigación consideran que el estudio bioquímico de la ciclooxigenasa permite a los farmacólogos definir diferencias entre la isoenzimas COX-1 y COX-2 tan significativas que la sustitución de ciertos radicales dentro de las moléculas de los AINE le permitan a éstos, ser más selectivos hacia un tipo de enzima, sobre todo hacia la COX-2, ya que la COX-1 es la isoenzima responsable de la biosíntesis de prostaglandinas en la mucosa gastrointestinal y el hígado por lo que se cree que su acción es la responsable de la formación de úlceras en el paciente, mientras que COX-2 se distribuye en células inflamatorias y en el sistema nervioso central lo que le permite su efecto analgésico y antiinflamatorio pero no ulcerogénico.

Entre los resultados recientes que se han encontrado destacan que:

- Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios como la indometacina y los fenamatos han sido modificados en sus grupos carboxilos (sustituyéndolos por las amidas correspondientes) generando potentes inhibidores selectivos de la COX-2.

ANALGÉSICOS

SÍNTESIS DE NUEVOS ANALGÉSICOS

- Otra modificación de la estructura con excelentes resultados es sustituir los halógenos presentes en diferentes radicales, un ejemplo también puede ser la indometacina, donde al sustituir el cloro por el bromo la convierte en un muy potente inhibidor de la COX-2.
- La aspirina no se queda atrás, ya que se ha demostrado que al agregarle al carboxilo un sulfuro de alquilo solo es inhibidor de la COX-2. De tal manera que como muchos analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios tienen en su estructura un grupo carboxilo la modificación de este grupo puede ser una estrategia general para aumentar su selectividad respecto a la COX-2.

La mejor manera de poder aliviar el dolor de un paciente es determinar que tipo de mecanismo se esta llevando a cabo para que se produzca el dolor , es decir, determinar el tipo de canal que permite la transmisión de éste. En general se consideran los siguientes:

- La sensación de dolor puede producirse por una activación de nociceptores en la zona periférica ya sea por estímulos químicos, termales o mecánicos.
- La sensación del dolor puede producirse por una activación de los nociceptores ya sensibilizados por un estímulo bajo.
- La sensación de dolor puede producirse por una descarga ectópica en los nociceptores lo que origina una lesión de los nervios periféricos.
- La sensación del dolor puede producirse por una activación baja pero constante de la periferia aferente por estímulos mecánicos de baja intensidad.
- La sensación del dolor puede generarse por una descarga ectópica originando un neuroma que permite una reorganización o desinhibición sináptica.
- La sensación del dolor puede generarse por una actividad espontánea en las neuronas centrales.

Si se logra identificar cual es el tipo de canal involucrado en el dolor crónico del paciente, podrá determinarse cuales serían los blancos anatómicos para el tratamiento.

Los mecanismos que implican la transmisión de la sensación del dolor son:

- Activación de un receptor y la posterior transducción del canal iónico.
- Sensibilización periférica del receptor.
- Cambio de la expresión del canal iónico, fosforilación de tal manera que se altera la excitabilidad neuronal.
- Cambios de post-traducción en los ligandos y el voltaje en la cinética del canal iónico en las neuronas centrales.

ANALGÉSICOS

SÍNTESIS DE NUEVOS ANALGÉSICOS

- Cambios en la excitabilidad y fuerza de las entradas sinápticas.
- Cambios en la expresión de los transmisores de los canales iónicos
- Modificación de las conexiones sinápticas debido a muerte y reorganización neuronal.

Por lo tanto el desarrollo de un nuevo analgésico implica los siguientes pasos:

- Establecimiento de una hipótesis biológica de los mecanismos involucrados en la fisiopatología del dolor (por ejemplo determinar si es por la liberación de prostaglandina E₂ o por la sensibilización de nociceptores periféricos)
- Identificación de un blanco molecular basado en la hipótesis biológica (por ejemplo inhibición de la COX-2 para evitar la liberación de la prostaglandina E₂)
- Búsqueda de pequeñas moléculas capaces de unirse con una alta afinidad al blanco establecido y que inhiba su acción.
- Optimización química, cualquiera que esta sea, para producir una serie de compuestos derivados que interactúen con una mayor afinidad al blanco establecido, pero no con otros, es decir que sean selectivos, que no sean tóxicos, que sean biodisponibles y que su producción sea económica.
- Una vez desarrollado, el nuevo compuesto debe probarse en modelos animales para confirmar o descartar la hipótesis inicial, evaluar su eficacia y sus efectos adversos.
- Realizar pruebas en algunos voluntarios sanos para determinar su seguridad y sus propiedades farmacocinéticas (fase 1)
- Realizar pruebas de eficiencia en pequeños grupos de pacientes. (fase 2)
- Desarrollar pruebas a gran escala en diferentes hospitales y clínicas para asegurar la eficiencia y seguridad en diversas condiciones clínicas. (fase 3)

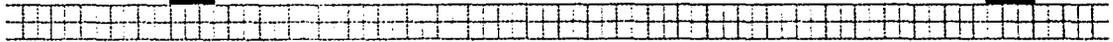
Este tipo de desarrollo suele ser largo y costoso.

El tratamiento del dolor crónico, sobretodo si su origen es neuropático, es muy complicado, debido a que el tratamiento con analgésicos comunes suele ser ineficiente, por lo que una terapia génica puede desarrollar mejores resultados.

La terapia génica se basa en el aislamiento y la clonación de genes específicos para poder modificar el genoma de las células somáticas transfiriendo copias normales de genes para que produzcan diferentes cantidades del producto génico normal cuya acción permitiría la resolución del problema.

ANALGÉSICOS

SÍNTESIS DE NUEVOS ANALGÉSICOS



Los receptores de opioides han sido clasificados como blancos de la terapia génica desde hace ya algunos años, sin embargo el desarrollo de opioides sintéticos sumamente específicos hoy en día ha sido ampliamente alcanzado por lo que la terapia génica pudiera no ser viable para este tipo de fármacos, sin embargo el desarrollo de tolerancia y dependencia es aún un problema latente que requiere de diferentes estrategias de solución.

En contraste la terapia génica como medida alternativa a los AINE es cada día mas una realidad debido a los avances en los diseños de sistemas vectoriales, de hecho la sobreexpresión de opioides a nivel espinal indujo efectos antihiperanalgésicos.

Algunos de los nuevos blancos para el tratamiento del dolor por la terapia génica son:

- Receptores adrenérgicos
- Canales de calcio
- Receptores de neurotrofina
- Canales de intercambio iónico de hidrógeno
- Receptores de taquinina (neuroquinina 1 y sustancia P)
- Proteína cinasa C (isoforma C- γ)
- Canales de sodio periféricos
- Receptores de Acetilcolina
- Receptores de *N*-metil-*D*-aspartato

Cada uno de estos nuevos blancos, tienen una acción definida en la fisiopatología del dolor además de que se conocen los tamaños de su cDNA, factor fundamental en la terapia génica.

ANALGÉSICOS

ANÁLISIS Y CONCLUSIONES

El dolor es una sensación indeseable para todos, por lo que la búsqueda de sustancias químicas que sean capaces de aliviarlo ha sido tema de investigación y práctica desde hace ya mucho siglos. En nuestros días, se han desarrollado un sin número de nuevos fármacos que han tratado de resolver el problema.

En el caso de los analgésicos opioides el problema ya no radica en su selectividad, sin embargo la tolerancia y dependencia de su uso crónico no ha podido resolverse, de hecho numerosos métodos de síntesis se desarrollaron para resolver este problema y al obtenerse compuestos como la nalorfina, naloxona o levalorfan y observar que sus efectos eran antagonistas, se encontró una forma de tratamiento para la sobredosificación de opioides, sin embargo esto no es la solución del problema, además inclusive éstos pueden ser antagonistas para ciertos receptores μ pero agonistas para receptores κ , aún resuelto este problema, el efecto de dependencia tras un uso crónico no ha desaparecido.

Los analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios no opioides surgen para algunos farmacólogos como respuesta a la problemática de la adicción, sin embargo al principio este tipo de fármacos no tenían la potencia de los opioides, hoy en día fármacos como el ketorolaco, han logrado sustituir el uso de analgésicos opioides tras procedimientos quirúrgicos, además del surgimiento de la indometacina que es muy potente, pero no se toleran a altas dosis.

El ácido acetilsalicílico es el máximo representante de los analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios no opioides, su mecanismo de acción se encuentra bien definido y no genera dependencia, sin embargo, su baja selectividad hacia la COX-2, genera tras su uso crónico, una serie de efectos adversos sobretodo en la mucosa gastrointestinal.

Es por ello que la búsqueda de nuevos fármacos va orientada a una mayor selectividad hacia la isoenzima COX-2 (Coxibs) aunque muchos de los fármacos generados con esta característica, como el difunisal, son más antiinflamatorios que analgésicos.

Algunos grupos de investigación cuestionan el hecho de que al ser los fármacos tan selectivos no puedan tener un efecto de alivio a nivel global y que es importante considerar que los diferentes tipos de dolor no necesariamente deben de tratarse de la misma forma. Sin embargo no todos están de acuerdo con la afirmación anterior, ya que aún cuando no conocemos todos los mecanismos involucrados en la percepción del dolor, sí existen mecanismos comunes entre ellos, un ejemplo puede ser que los analgésicos actúen sobre la terminación presináptica de las vías aferentes para bloquear los canales de sodio neuroespecíficos, lo que conllevaría al alivio espontáneo del dolor.

ANALGÉSICOS

ANÁLISIS Y CONCLUSIONES

Nuevos métodos de tratamiento van orientados no hacia el uso de nuevos analgésicos sino a la combinación de tratamientos con sustancias ya existentes, para evitar efectos adversos como la tolerancia. En el caso de los analgésicos opioides la combinación de éstos con sustancias bloqueadoras de los canales de calcio, han generado buenos resultados.

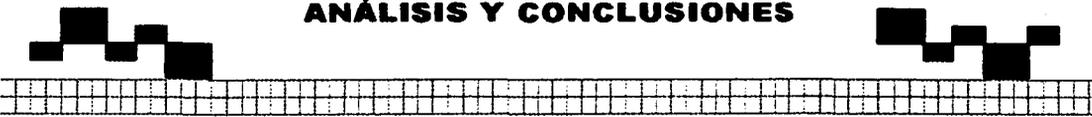
La síntesis de nuevas moléculas químicas capaces de insensibilizar a las neuronas del dolor, es cada vez más sencilla por las técnicas moleculares que se utilizan hoy en día y se cree cada día más que al elucidar los mecanismos bioquímicos del dolor, un tratamiento personalizado puede ser la única opción para un estado de analgesia eficiente y seguro. Al sintetizar una molécula se debe tomar en cuenta características farmacológicas importantes, por ejemplo para la adecuada absorción de un fármaco debe tomarse en cuenta el coeficiente de partición lípido-agua y en consecuencia el pK de la molécula, para definir cual podría ser su velocidad de absorción, un ejemplo puede ser la comparación de la morfina y la codeína que aunque estructuralmente similares, la codeína es ligeramente más liposoluble y su pK es menor, estas características le permiten encontrarse en su especie no ionizada de manera más abundante que la morfina a pH altos, de tal manera que por vía oral se absorbe más rápido que la morfina. Otra característica importante puede ser la predicción de su metabolismo presistémico, en el caso del ácido acetilsalicílico la molécula es fácilmente hidrolizable y aunque su metabolito correspondiente sigue siendo activo, si la molécula fuera otra, el efecto nunca podría llegar a presentarse.

Sin embargo para el futuro próximo el tratamiento del dolor será de una manera totalmente diferente, ya que se piensa que para poder aliviar de manera efectiva el dolor, se debe de atacar a las neuronas responsables de la transmisión de éste, más que la buscar la insensibilización de éstas. Hoy en día en otros países se practica radioterapia en contra de estas neuronas, esperando una nueva regeneración de los consecuentes tejidos dañados, excepto de la neuronas, pero se pretende buscar métodos más específicos para lograr el mismo propósito y dentro de las nuevas herramientas útiles para ello, puede ser, como ya se ha comentado la terapia génica, aunque este campo todavía no se ha suficientemente desarrollado.

La realidad es que numerosos pacientes sufren todos los días diferentes clases de dolores que todavía no pueden ser aliviados de manera satisfactoria o que al ser tratados con los

ANALGÉSICOS

ANÁLISIS Y CONCLUSIONES



fármacos existentes no se presenten efectos adversos y es el papel del químico en conjunto con otros profesionales de la salud profundizar en el conocimiento de los procesos moleculares que permiten la percepción del dolor, para poder establecer nuevas estrategias de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABBOT F, HELLEMANS K, "Phenacetin, acetaminophen and dipyrrone: analgesics and rewarding effects", Behavior Brain Response, Volumen 112, Número 1-2, Julio 2000, 177-186pp.
2. ACHOR L, GEILING K, "Isolation and Purification of Semimicro Quantities of Morphine", Analytical Chemistry, Volumen 26, Número 6, Estados Unidos, Junio, 1954, 1061-1062pp.
3. AMIN A, VYAS P, ATTUR M, LESZCZYNSKA-PIZIAK J, PATEL I, WEISSMAN G, ABRAMSON S, "The Mode of Action of Aspirin-Like Drugs: Effect on Inducible Nitric Oxide Synthase", Pharmacology, Volumen 92, Número 17, Estados Unidos, Academia Nacional de Ciencia, Agosto 1995, 7926-7930 pp.
4. AMMON S, MARX C, BEHRENS C, HOFMANN U, MÜRDTER T, GRIESE E, MIKUS G, "Diclofenac does not interact with codeine metabolism in vivo: A study in healthy volunteers", Clinical Pharmacology, Volumen 2, Número 1, Estados Unidos, Febrero 2002.
5. ARCHER S, ALBERTSON F, HARRIS S, PIERSON K, BIRD J, "Pentazocine, Strong Analgesics Antagonists in the benzomorphan Series", Journal of Medicinal Chemistry, Volumen 7, Número 2, Estados Unidos, American Chemical Society, 1964, 123-127pp.
6. BABU K, SALVI S, "Aspirin and Asthma", Chest, Volumen 118, Número 5, The American College of Chest Physicians, Noviembre 2000.
7. BALINT G, "Buprenorphine treatment of patients with non-malignant musculoskeletal diseases", Clinical Rheumatology, Suplemento 1, Estados Unidos, 2002, S17-S18.
8. BEGON S, PICKERING G, ESCHALIER A, DUBRAY C, "Magnesium Increases Morphine Analgesic Effect in Different Experimental Models of Pain", Anesthesiology, Volumen 96, Número 3, American Society of Anesthesiologists, Inc Marzo 2002.
9. BEVAN J, "Fundamentos de Farmacología, Introducción a los principios de acción de los fármacos.", Segunda Edición, Editorial HARLA y Harper Latinoamericana, 1982, México, 291-315 pp.
10. BIDLACK J, McLAUGHLIN J, WENTLAND M, "Partial opioids. Medications for the treatment of pain and drug abuse", Ann N.Y. Academic Science, Volumen 909, 2000, 1-11pp.

BIBLIOGRAFÍA

11. BINDER W, MACHELSKA H, MOUSA S, SCHMITT T, RIVIÈRE P, JUNIEN J, "Analgesic and Antiinflammatory Effects of Two Novel κ -Opioid Peptides", *Anesthesiology*, Volumen 94, Número 6, American Society of Anesthesiologists, Junio 2001.
12. BINGHAM C, "Development and clinical application of COX-2-selective inhibitors for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis", *Cleve Clinical Journal of Medicine*, Volumen 69, Suplemento 1, 2002, S15-S12
13. BOHME K, "Buprenorphine in a transdermal therapeutic system- a new option", *Clinical Rheumatology*, Suplemento 1, Estados Unidos, 2002, S13-S16.
14. BREDA E, WORP B, GEMERT M, MEIJER R, KAPPELLE J, KOUDSTAAL P, DIPPEL D, "The effect of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen on body temperature in acute stroke: Protocol for a phase II double-blind randomised placebo-controlled trial [ISRCTN98608690]", *BMC Cardiovascular Disorders*, Volumen 2, Número 1, Holanda, Julio 2002.
15. BRUNE K, NEUBERT A, "Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of the ideal COX-2 inhibitor: a pharmacologist's perspective", *Clinical and Experimental Rheumatology*, Volumen 19, Número 6, Suplemento 25, Diciembre 2001, S51-S57.
16. BUSHELL T, ENDOH T, SIMEN A, REN D, BINDOKAS V, MILLER R, "Molecular components of tolerance to opiates in single hippocampal neurons", *Journal of Molecular Pharmacology*, Volumen 61, Número 1, Estados Unidos, Enero 2002, 55-64pp.
17. CAMBRIA-KIELY J, GANDHI P, "Possible mechanisms of aspirin resistance", *Journal Thrombolysis*, Volumen 13, Número 1, Febrero 2002, 49-56pp.
18. CAREY Francis, "Química Orgánica", Tercera Edición, Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 1999, España, 379pp; 879-881pp
19. CARSON J, MCKINSTRY D, WONG S, "5-Benzoyl-1-methylpyrrole-2-acetic Acids as Antiinflammatory Agents", *Journal of Medicinal Chemistry*, Volumen 14, Número 7, Estados Unidos, American Chemical Society, 1971, 646-647pp.
20. COFFMAN B, KEARNEY W, GREEN M, LOWERY R, TEPHLY T, "Analysis of opioid binding to UDP-glucuronosyltransferase 2B7 fusion proteins using nuclear magnetic

BIBLIOGRAFÍA

resonance spectroscopy", Journal of Molecular Pharmacology, Volumen 59, Número 6, Estados Unidos, Junio 2001, 1464-1469pp.

21. CONN M, GEBHART G, "Principios de Farmacología", Primera Edición, Editorial Manual Moderno, 1991, México, 167-347pp.
22. CRONSTEIN B, "Cyclooxygenase-2-selective inhibitors: translating pharmacology into clinical utility", Cleve Clinical Journal of Medicine, Suplemento 1, 2002, SI13-SI19
23. DAUBEN W, BASKIN C, "Facile Synthesis of Codeine from Thebaine", Journal of Organic Chemistry, Volumen 44, Número 9, American Chemical Society, 1979, 1567-1569pp.
24. De SOUZA G, CARDOSO R, MELO M, FABRICIO A, SILVA V, LORA M, De BRUM-FERNANDES A, RAE G, FERREIRA S, ZAMPRONIO A, "A comparative study of the antipyretic effects of indomethacin and dipyron in rats", Inflammatory Response, Volumen 51, Número 1, American Chemical Society, Enero 2002, 24-32pp.
25. DEMERSON C, HUMBER L, DOBSON T, "Chemistry and Antiinflammatory Activities of Prodic Acid and Related 1,3,4,9-Tetrahydropyrano[3,4-b]indole-1-alkanoic Acids", Journal of Medicinal Chemistry, Volumen 18, Número 2, Estados Unidos, American Chemical Society, 1975, 189-191pp.
26. DEMERSON C, HUMBER L, PHILLIP A, "Etodolic Acid and Related Compounds. Chemistry and Anti-inflammatory Actions of Some Potent Di- and Trisubstituted", Journal of Medicinal Chemistry, Volumen 19, Número 3, Estados Unidos, American Chemical Society, 1976, 391-395pp.
27. DIEZ-ORTEGO I, CRUZ M, LARGO R, NAVARRO A, PALACIOS I, SOLANS A, SÁNCHEZ-PERNAUTE O, EGIDO J, HERRERO-BEAUMONT G, "Studies of Piroxicam absorption by oral mucosa", Arzneimittelforschung, Volumen 52, Número 5, 2002, 385-387pp.
28. DIPIRO J, TALBERT R, YEE G, MATZKE G, WELLS B, POSEY M, "Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach.", Tercera Edición, Editorial Appleton and Lange, 1996, Estados Unidos, 1259-1278pp.

BIBLIOGRAFÍA

29. DUCHARME J. "Acute pain and pain control: State of the art.", Annals of Emergency Medicine, Volumen 35 , Número 6 , American College of Emergency Physicians ,Junio 2000.
30. FENG S, ELSOHLY M, DUCKWORTH D, "Hydrolysis of conjugated metabolites of buprenorphine. I. The quantitative enzymatic hydrolysis of buprenorphine-3-beta-D-glucuronide", Journal of Analytical Toxicology, Volumen 25, Número 7, Estados Unidos, Octubre 2001, 589-593pp.
31. FIELLIN D, PANTALON M, PAKES J, O'CONNOR P, CHAWARSKI M, SCHOTTENFELD R, "Treatment of heroin dependence with buprenorphine in primary care", American Journal Drug Alcohol Abuse, Volumen 28, Número 2, Estados Unidos, 2002, 231-241pp.
32. FIGUERAS N, GARCÍA M, GÓMEZ A, POU J, ÁLVAREZ G, SÁNCHEZ M, "Effectiveness and tolerability of ibuprofen-arginine versus paracetamol in children with fever of likely infectious origin", Acta Paediatric, Paediatric Fever Co-operative Group from the Spanish Paediatric, Volumen 91, Número 4, 2002, 383-390pp.
33. FLOREZ J, ARMIJO J, MEDIAVILLA A, "Farmacología Humana", Segunda Edición, Ediciones Científicas y Técnicas, SALVAT, 1992, España, 315-382 pp.
34. FORREST J, CAMU F, GREER I, KEHLET H, ABADÍA M, BONNET F, EBRAHIM S, ESCOBAR G, JAGE J, POCOCK S, VELO G, LANGMAN M, BIANCHI P, SAMAMA M, HEITLINGER E, "Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery", British Journal of anaesthesiology, Volumen 88, Número 2, Febrero 2002, 227-233pp.
35. FRANCO F, GREENHOUSE R, "Novel Syntheses of 5-Aroyl-1,2-dihidro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrole-1-carboxylic Acids", Journal of Organic Chemistry, Volumen 47, American Chemical Society, Estados Unidos, 1981, 1682-1688pp.
36. GADES N, DANNEMAN P, WIXSON S, TOLLEY E, "The magnitude and duration of the effect of morphine, butorphanol, and buprenorphine in rats and mice", Contemp Top Laboratory Animal Science, Volumen 40, Número 2, Estados Unidos, Marzo 2001, página 7.

BIBLIOGRAFÍA

37. GOODMAN Gilman, "Analgésicos y antagonistas opioides. Las bases farmacológicas de la terapéutica." Novena Edición. Editorial Médica Panamericana, 1996, México, 557 - 593 pp.
38. GUPTA S, BANSAL P, BHARDWAI R, JAISWAL J, VEPANDIAN T, "Comparison of analgesic and anti-inflammatory activity of meloxicam gel with diclofenac and piroxicam gels in animal models: pharmacokinetic parameters after topical application", Skin Pharmacology Applicative Physiology, Volumen 15, Número 2, Abril 2002, 105-111pp.
39. HAMMER R, "The Neurobiology of opiates", Primera Edición, Editorial CRC Press, 1993, Estados Unidos, 301-333 pp.
40. HARRISON I, LEWIS B, NELSON P, ROOKS W, ROSZKOWSKI A, TOLOMONIS A, FRIED J, "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents. I. 6-Substituted 2-Naphthylacetic acids", Journal of American Chemical Society, Volumen 13, Estados Unidos, 1970, 203-206pp.
41. HARKS E, ROOS A, PETERS P, HAAN L, BROUWER A, YPEY D, VAN ZOELLEN E, THEUVENET A, "Fenamates: a novel class of reversible gap junction blockers", Journal of Pharmacology Experimental Therms, Volumen 298, Número 3, Septiembre 2001, 1033-1041pp.
42. HAWKEY C, "COX-1 and COX-2 inhibitors", Best Practice Response Clinical Gastroenterology, Volumen 15, Número 5, Octubre 2001, 801-820pp.
43. HAWKEY C, "Gastrointestinal safety of COX-2 specific inhibitors", Gastroenterology Clinical North American, Volumen 30, Número 4, Diciembre 2001, 921-936pp.
44. HYLLESTED M, JONES S, PEDERSEN J, KEHLET H, "Comparative effect of paracetamol, NSAIDs, or their combination in postoperative pain management: a qualitative review", British Journal Anaesthesiology, Volumen 88, Número 2, Estados Unidos, 2002, 199-214pp.
45. JARADAT M, WONGSUD B, PHORNCHIRASILP S, RANGWALA S, SHAMS G, SUTTON M, ROMSTED K, NOONAN D, FELLER D, "Activation of peroxisome proliferator-activated receptor isoforms and inhibition of prostaglandin H(2) synthases by ibuprofen, naproxen, and indomethacin", Journal of Biochemical Pharmacology, Volumen 62, Número 12, American Biochemical Society, Diciembre 2001, 1587-1595pp.

BIBLIOGRAFÍA

46. KALGUTKAR A, CREWS B, ROWLINSON S, MARNETT A, KOZAK K, REMMEL R, MARNETT L, "Biochemically based design of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: Facile conversion of nonsteroidal antiinflammatory drugs to potent and highly selective COX-2 inhibitors" , Pharmacology, Volumen 97, Número 2, Estados Unidos, Academia Nacional de Ciencia, Enero 2000, 925-930 pp.
47. KALGUTKAR A, CREWS B, ROWLINSON S, MARNETT A, KOZAK K, REMMEL R, MARNETT L, "Amide derivatives of meclofenamic acid as a selective cyclooxygenase-2 inhibitors" , Bioorganic Medicinal Chemistry, Volumen 12, Número 4, Estados Unidos, Academia Nacional de Ciencia, Febrero 2002, 521-524 pp.
48. KALGUTKAR A, MARNETT A , CREWS B, ROWLINSON S, REMMEL R, MARNETT L, "Ester and amide derivatives of the nonsteroidal antiinflammatory drug, indomethacin, as selective cyclooxygenase-2-inhibitors" , Journal of Medicinal Chemistry, Volumen 43, Número 15, Estados Unidos, Julio 2000, 2860-2870 pp.
49. KAPLAN A, JOSEPH K, SILVERBERG M, "Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease", Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volumen 109, Número 2, Mosby, Febrero 2002.
50. KATZUNG B, "Farmacología básica y clínica", Séptima Edición. Editorial El Manual Moderno, 1999, México, 577-598 y 669-696 pp.
51. KATZUNG B, TREVOR A, "Examination and Board Review Pharmacology", Cuarta Edición, Editorial Prentice Hall, 1995, Estados Unidos, 221-227pp.
52. KAWASE M, SAKAGAMI H, FURUYA K, KIKUCHI H, NISHIKAWA H, MOTOHASHI N, MORIMOTO Y, VARGAA, MOLNAR J. "Cell death-inducing activity of opiates in human oral tumor cell lines", Anticancer Response, Volumen 22, Número 1A, Japón, 2002, 211-214pp
53. KIM Patrick , DEUTSCHMAN Clifford, "Inflammatory Responses and Mediators" , Surgical Clinics of North America, Volumen 80, Número 3, W. B. Saunders Company, Junio 2000.
54. KRUMMEL T, DIMITROV Y, MOULIN B, HANNEDOUCHE T, "Acute renal failure induced by topical ketoprofen", British Medical Journal, Volumen 320, Número 7227, Francia, Enero 2000, página 93

BIBLIOGRAFÍA

55. KUDOH A, KATAGAI H, TAKAZAWA T, "Anesthesia with ketamine, propofol, and fentanyl decreases the frequency of postoperative psychosis emergence and confusion in schizophrenis patients", Journal of Clinical Anesthesiology, Volumen 14, Número 2, Estados Unidos, American Society of Anesthesiologists, Marzo 2002, 107-110pp.
56. LATA K, GINSBERG B, BARKIN R, "Meperidine: a critical review", American Journal, Volumen 9, Número 1, Estados Unidos, 2002, 53-68pp.
57. LE P, VAN G, MOORE N, WALL R, SCHNEID H, VERRIERE F, "Comparative tolerability of paracetamol, aspirin and ibuprofen for short-term analgesia in patients with musculoskeletal conditions: results in 4291 patients", Clinical Rheumatology, Volumen 21, Número 1, Estados Unidos, Febrero 2002, 28-31pp.
58. LI Y, WANG X, TIAN S, GUO C, DOUGLAS S, HO W, "Methadone enhances human immunodeficiency virus infection of human immune cells", Journal of Infection Diseases, Volumen 185, Número 1, Estados Unidos, Enero 2002, 118-122pp.
59. LLORENS O, PEREZ J, PALOMER A, MAULEON D, "Differential binding mode of diverse cyclooxygenase inhibitors", Journal of Molecular Graphic Model, Volumen 20, Número 5, Marzo 2002, 359-371pp.
60. LLOYD Y, KODA KIMBLE M, "Applied therapeutics: The clinical use of drugs.", Sexta Edición, Editorial Applied Therapeutics, 1997, Estados Unidos, 95.22-95.23 pp.
61. LOMBARDINO J, WISEMAN E, "Sudoxicam and Related N-Heterocyclic Carboxamides of 4-Hydro-2H-1,2-benzothiazine 1,1-Dioxide. Potent Nonsteroidal Antiinflammatory Agents", Journal of Medicinal Chemistry, Volumen 15, Número 8, Estados Unidos, American Chemical Society, 1972, 848-849pp.
62. MANTIONE K, ZHU W, RIALAS C, CASARES F, CADET P, FRANKLIN A, TONNESEN J, STEFANO G, "Morphine 6 glucuronide stimulates nitric oxide release in mussel neural tissues: evidence for a morphine 6 glucuronide opiate receptor subtype", Cell Molecular Life Science, Volumen 59, Número 3, Marzo 2002, 570-574pp.
63. MASFERRER J, ZWEIFEL B, MANNING B, HAUSER S, LEAHY K, SMITH W, ISAKSON P, SEIBERT K, "Selective Inhibition of Inducible Cyclooxygenase 2 in vivo is

BIBLIOGRAFÍA

Antiinflammatory and Nonulcerogenic, Pharmacology, Volumen 91, Número 8, Estados Unidos, Academia Nacional de Ciencia, Agosto 1994, 3228-3232 pp.

64. MAY E, FRY E, **"Mannich Derivatives of Analgesics Agents"**, Journal of Organic Chemistry, Volumen 24, Estados Unidos, 1958, 116-117pp.
65. McCARTHY L, WETZEL M, SLIKER J, EISENSTEIN T, ROGERS, T, **"Opioids, opioid receptors, and the immune response"**, Drug and Alcohol Dependence, Volumen 62, Estados Unidos, ELSEVIER, 2001, 111-123pp.
66. McNALLY G, AKIL H, **"Role of corticotropin-releasing hormone in the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis in the behavioral, pain modulatory, and endocrine consequences of opiate withdrawal"**, Neuroscience, Volumen 112, Número 3, Estados Unidos, 2002, 605-617pp.
67. MELMON K, MORRELLI H, HOFFMAN B, NIERENBERG D, **"Clinical Pharmacology. Basic principles in therapeutics"**, Tercera Edición, Editorial Mc Graw-Hill, 1992, Estados Unidos, 721-737pp.
68. MERCK, **"Merck Index, an encyclopedia of chemicals drugs and biologicals"**, 12^{ava} Edición, Editorial Merck and Co. Inc. Estados Unidos, 1996.
69. MERSKEY, H. **"Classification of chronic pain. Description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms."** Suplemento 3°, 1983., 195 - 199 pp.
70. MICROMEDEX, **"Dextropropoxyphene"**, Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
71. MICROMEDEX, **"Diclofenaco"**, Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
72. MICROMEDEX, **"Etodolac"**, Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
73. MICROMEDEX, **"Fenoprofen"**, Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
74. MICROMEDEX, **"Fentanilo"**, Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
75. MICROMEDEX, **"Heroin"**, Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.

BIBLIOGRAFÍA

76. MICROMEDEX, "Indometacin", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
77. MICROMEDEX, "Ketoprofeno", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
78. MICROMEDEX, "Ketorolac", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
79. MICROMEDEX, "Levorfanol", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
80. MICROMEDEX, "Meperidine", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
81. MICROMEDEX, "Methadone", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
82. MICROMEDEX, "Morphine", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
83. MICROMEDEX, "Naproxen", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
84. MICROMEDEX, "Oxaprozin", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
85. MICROMEDEX, "Oxiphenbutazone", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
86. MICROMEDEX, "Paracetamol", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
87. MICROMEDEX, "Pentazocine", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
88. MICROMEDEX, "Phenylbutazone", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
89. MICROMEDEX, "Piroxicam", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
90. MICROMEDEX, "Tenoxicam", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.
91. MICROMEDEX, "Tolmetin", Thomson Healthcare, Volumen 112, Healthcare Series, Estados Unidos, 2002.

BIBLIOGRAFÍA

92. MITCHELL J, AKARASEREENONT P, THIEMERMANN C, FLOWER R, VANE J, "Selectivity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as Inhibitors of Constitutive and Inducible Cyclooxygenase", Pharmacology, Volumen 90, Número 24, Estados Unidos, Academia Nacional de Ciencia, Diciembre 1993, 11693–11697 pp.
93. MIURA T, MURAOKA S, FUJIMOTO Y, "Phenylbutazone radicals inactivate creatine kinase", Free Radical Response, Volumen 34, Número 2, Estados Unidos, Febrero 2001, 167-175pp.
94. MUTH-SELBACH U, TEGEDER I, BRUNE K, "Acetaminophen Inhibits Spinal Prostaglandin E₂ Release after Peripheral Noxious Stimulation", Anesthesiology, Volumen 91, Número 1, American Society of Anesthesiologists, Julio 1999.
95. MUTSCHLER E, DERENDORF H, "Basic Principles and Therapeutics Aspects. Drug Actions", Primera Edición. Editorial Medpharm, Scientific Publishers CRC Press, 1995, Alemania, 149 –186 pp.
96. OSTERMEIER A, SCHLOSSER B, SCHWENDER D, SUTOR B, "Activation of mu- and delta-Opioid Receptors Causes Presynaptic Inhibition of Glutamatergic Excitation in Neocortical Neurons", Anesthesiology, Volumen 93, Número 4, American Society of Anesthesiologists, Octubre 2000.
97. PALOMER A, PASCUAL J, CABRE M, BORRA'S L, GONZALEZ G, APARICI M, CARABAZA A, CABRE F, GARCIA M, MAULEON D, "Structure-based design of ciclooxigenase-2 selectivity into ketoprofen", Bioorganic Medicinal and Chemical Letters, Volumen 12, Número 4, Febrero 2002, 533-537pp.
98. POHL M, "Gene therapy of pain: emerging strategies and future directions", European Journal of Pharmacology, Volumen 429, Número 1 a 3, Octubre 2001, 39-48pp.
99. POHLAND A, SULLIVAN R, "Analgesics: Esters of 4-Dialkylamino-1,2-diphenyl-2-butanols", Journal of American Chemical Society, Volumen 75, Estados Unidos, 1953, 4458-4461pp.
100. QUIGLEY C, "Hydromorphone for acute and chronic pain", Cochrane Database Systemical Review, Volumen 1, Marzo 2002, CD 003447

BIBLIOGRAFÍA

101. RADBRUCH L, SABATOWSKI R, PETZKE F, BRUNSCH-RADBRUCH A, GROND S, LEHMANN K, "Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients", Journal of Palliative Medicine, Volumen 15, Número 4, Estados Unidos, Julio 2001, 309-321pp.
102. RAINER T, JACOBS P, CHEUNG Y, TAM M, LAM P, WONG R, COCKS R, "Cost effectiveness analysis of intravenous ketorolac and morphine for treating pain after limb injury: double blind randomized controlled trial", British Medical Journal, Volumen 321, Número 7271, Noviembre 2000, Página 1247.
103. RAPOPORT H, NAUMANN R, BISSEL R, BONNER M, "The preparation of some Dihydro Ketones in the Morphine series by Oppenauer Oxidation", Journal of Organic Chemistry, Volumen 15, 1950, 1103-1106pp.
104. REDDY B, "Adenomal regression with NSAID", Journal of Environ Pathologic Toxicology Oncological, Volumen 21, Número 2, 2002, Estados Unidos, 155-164pp
105. RITTNER H, BRACK A, MACHELSKA H, MOUSA S, BAUER M, SCHÄFER M, STEIN C, "Opioid Peptide-expressing Leukocytes. Identification, Recruitment, and Simultaneously Increasing Inhibition of Inflammatory Pain", Anesthesiology, Volumen 95, Número 2, American Society of Anesthesiologists, Agosto 2001
106. RODGERS Phillip, "Analgesic Medications", Clinics in Family Practice, Volumen 2, Número 3, W. B. Saunders Company, Septiembre 2000.
107. ROITT Ivan, BROSTOFF Jonathan, MALE David, "Immunology", Quinta Edición. Editorial Mosby, 1998, Londres, Inglaterra, 68-69 pp.
108. ROSENFELD G, ROSE K, LOOSE-MITCHELL D, "Pharmacology, Board Review Series", Segunda Edición. Publicaciones Harwal, 1993, Estados Unidos, 110-165 pp.
109. SARAY A, BUYUKKOCAK U, CINEL I, TELLIOGLU A, ORAL U, "Diclofenac and metamizol in postoperative analgesia in plastic surgery", Acta Chir Plastic, Volumen 43, Número 3, Estados Unidos, Marzo 2001, 71-76pp.
110. SCHEIMAN J, "Outcomes studies of the gastrointestinal safety of ciclooxigenase-2 inhibitors", Cleveland Clinical Journal of Medicine, Suplemento 1, 2002, S140-S146.

BIBLIOGRAFÍA

111. SCHOBER W, KEHLBACH R, WISKIRCHEN J, RODGERRDTS E, CLAUSSEN C, DUDA S, "Meclufenamic acid inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation and migration: an in vitro study", Cardiovascular Intervention Radiology, Volumen 25, Número 1, Enero 2002, 57-63pp.
112. SHIORI T, KAWAI N, "New Methods and Reagents in Organic Synthesis.2. A Facile Conversion of Alkyl Aryl Ketones to α -Arylalkanoic Acids Using Diphenyl Phosphorazidate. Its Application to a New Synthesis of Ibuprofen and Naproxen, Nonsteroidal Antiinflammatory Agents.", Journal of Organic Chemistry, Volumen 43, Número 14, Estados Unidos, American Chemical Society, 1978, 2936-2938pp.
113. SHIR Y, ROSEN G, ZELDIN A, DAVIDSON E, "Methadone is safe for treating hospitalized patients with severe pain", Journal of Anaesthesiology, Volumen 48, Número 11, Estados Unidos, American Society of Anesthesiologists, Diciembre 2001, 1109-1113pp.
114. SIMMONS D, BOTTING R, ROBERTSON P, MADSEN M, VANE J, "Induction of an acetaminophen-sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to nonsteroid antiinflammatory drugs", Pharmacology, Volumen 96, Número 6, Estados Unidos, Academia Nacional de Ciencia, Marzo 1999, 3275—3280 pp.
115. SITTING Marshall, "Pharmaceutical Manufacturing Enciclopedia", Segunda Edición, Volumen 1 y Volumen 2, Noyes Publications, 1988, Estados Unidos, 11-14pp; 474-475pp; 627-629pp; 633-634pp; 689-690pp; 796-798pp; 809-812pp; 862-864pp; 907-908pp; 918-919pp; 931-933pp; 964-965pp; 1059-1060pp; 1148-1150pp; 1216-1218pp; 1508-1512pp.
116. SMISSMAN E, HITE G, "the Quasi-Favorskii Rearrangement. I. The Preparation of Demerol and β -Pethidine", Journal of American Chemical Society, Volumen: 81, Estados Unidos, 1959, 1201-1204pp.
117. SMITH C, REYNARD A, "Farmacología", Primera Edición, Editorial Panamericana, 1993, Argentina, 233-253 pp.
118. SMITH Christopher, ZHANG Yeng, KOBOLDT Carol, MUHAMMAD Jerry, ZWEIFEL Bel, SHAFFER Alex, TALLEY John, MASFERRER Jaime, SEIBERT Karen, ISAKSON Peter, "Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation", Pharmacology,

BIBLIOGRAFÍA

- Volumen 95, Número 22, Estados Unidos, Academia Nacional de Ciencia, Octubre 1998, 13313-13318 pp.
119. SOPENA, "Papaveráceas. Gran Sopena. Diccionario enciclopédico." Tomo XIII. Editorial Ramón Sopena. 1973. pág.: 6383.
 120. SUZUKI R, DICKENSON A, "Nerve injury-induced changes in opioid modulation of wide dynamic range dorsal column nuclei neurones", Neuroscience, Volumen 111, Número 1, Estados Unidos, 2002, 215-228pp.
 121. TEGEDER I, PFEILSHIFTER J, GEISLINGER G, "Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors", FASEB, Volumen 15, Número 12, DOctober 2001, 2057-2072pp.
 122. TORRES PALMA, Fotografías de Papaver Somniferum y Goma de Opio, Edición por Acosta Rodríguez Bueno, Carlos Patricio y Producción por Rodríguez Bueno Cervantes, José Mario Esteban.
 123. TRAYNOR J, CLARK M, REMMERS A, "Relationship between rate and extent of G protein activation: comparison between full and partial opioide agonists", Journal of Pharmacological Experiments, Volumen 300, Número 1, Estados Unidos, Enero 2002, 157-161pp.
 124. VAN PUIJENBROEK E, EGBERTS A, MEYBOOM R, LEUFKENS H, "Different risks for NSAID-induced anaphylaxis", Ann Pharmacotherapy, Volumen 36, Número 1, Enero 2002, 24-29pp.
 125. VERMA V, MEDIRATTA P, SHARMA K, "Interaction of pentazocine with calcium channel blocking drugs during chemical and thermal pain in mice", Indian Journal of Biology, Volumen 44, Número 3, Julio 2000, 255-264pp.
 126. VERMA V, MEDIRATTA P, SHARMA K, "Pottentiation of analgesia and reversal of tolerance to morphine by calcium channel blockers", Indian Journal of Biology, Volumen 39, Número 7, Julio 2001, 636-642pp.
 127. VIETRI M, DE SANTI C, PIETRABISSA A, MOSCA F, PACIFICI G, "Fenamates and potent inhibition of human liver phenol sulphotransferase", Xenobiotica, Volumen 30, Número 2, Febrero 2000, 111-116pp.

BIBLIOGRAFÍA

128. WANDEL C, KIM R, WOOD M, WOOD A, "Interaction of Morphine, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, and Loperamide with the Efflux Drug Transporter P-glycoprotein", *Anesthesiology*, Volumen 96, Número 4, American Society of Anesthesiologists, Abril 2002.
129. WEISS U, "Derivatives of Morphine. I. 14-Hydroxydihydromorphinone", *Journal of American Chemical Society*, Volumen 77, Estados Unidos, 1953, 5891-5892pp.
130. WONG A, SIBBALD A, FERRERO F, PLAGER M, SANTOLOYA M, ESCOBAR A, CAMPOS S, BARRAGÁN S, DE LEON M, KESSELRING G, "Antipyretic effects of dipyrone versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study", *Clinical Pediatric*, Volumen 40, Número 6, Estados Unidos, Junio 2001, 313-324pp.
131. WOOLF C, MITCHELL M, "Mechanism-based Pain Diagnosis, Issues for Analgesic Drug Development", *Anesthesiology*, Volumen 95, Número 1, American Society of Anesthesiologists, Estados Unidos, Julio 2001.
132. WU C, M.D, GARRY M, ZOLLO R, YANG J, "Gene Therapy for the Management of Pain, Part II: Molecular Target", *Anesthesiology*, Volumen 95, Número 1, Estados Unidos, American Society of Anesthesiologists, Julio 2001.
133. YOUNG L, "Pain. Applied Therapeutics. The clinical use of drugs", Cuarta Edición, *Applied Therapeutics*, Estados Unidos, 1998.
134. ZEPPELAG, "Sublingual fentanyl citrate for cancer-related breakthrough pain: a pilot study", *Journal of palliative Medicine*, Volumen 15, Número 4, Estados Unidos, Julio 2001, 323-328pp.
135. www.ePocrates.com
136. www.facmed.unam.mx/bmnd/index.html