

337.  
24



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**ANALISIS COMPUTACIONAL DE LA ESTRUCTURA  
ELECTRONICA DE FARMACOS ANALGESICOS  
EMPLEADOS EN LA PRACTICA ODONTOLOGICA**

**T E S I S**

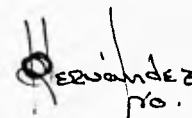
**QUE PRESENTA:**

**ALFONSO PINEDA CRUZ**

Para obtener el título de:  
**CIRUJANO DENTISTA**

Vo. Bo.

Dirigieron y Supervisaron:  
**DR. JUAN CARLOS HERNANDEZ GUERRERO**

  
H. Hernández Guerrero

Subjefatura de Investigación

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Odontología, U.N.A.M.

**DR. CARLOS KUBLI GARFIAS**  
Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.

MEXICO, D.F.  
1996



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

*A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología*

*Por permitirme realizar y concluir mis estudios profesionales y corresponderme de alguna manera a mi alma mater.*

*Al Dr. Javier Portilla Robertson*

*Por darme la oportunidad de colaborar en la Facultad de Odontología en el área de cómputo e impulsar el desarrollo del área computacional en la Facultad, en beneficio de la comunidad académica y estudiantil.*

*Al Dr. Juan Carlos Hernández Guerrero*

*Por tu apoyo e invitarme a entrar al campo de la investigación científica y darme cuenta de cuán valiosa es ésta.*

*Al Dr. Carlos Kubli Garfias*

*Por su apoyo y dedicación que tuvo para conmigo al darme sus consejos y lineamientos para la realización de la presente tesis, asimismo le doy las gracias por motivarme a incursionar en el área de la investigación.*

**A mis padres:**  
**Alfonso Pineda Cantoya**  
**Irene Cruz de Pineda**

*Por todo el apoyo, los consejos y la ayuda que me brindaron durante la carrera y en los momentos buenos y difíciles y haber hecho de mí lo que soy. Por creer en mí y darme la confianza para desarrollarme como persona. Les estaré infinitamente agradecido.*

**A mis hermanos**  
**Miguel Angel, Mireya Vanessa y**  
**Jorge Alejandro**

*Por su apoyo y colaboración durante mis estudios.*

**Al Dr. Ramón Rodríguez Juárez**

*Por su ayuda y amistad y por sus conocimientos impartidos en los últimos semestres de la carrera.*

**A las Doctoras:**  
**Beatriz C. Aldape Barrios**  
**Laura Balres Varguez**  
**Nancy Jaques Medina**  
**Concepción Ramírez Soberón**

*Por su constante apoyo y amistad que en todo momento me brindaron durante la realización de la presente tesis.*

**A la Dra. Gloria Gutiérrez Venegas**

*Por sus aportaciones y asesoramientos que me brindó para la conclusión de la presente tesis.*

*A mis amigos*

*Fabiola Lorena Palomares Lima*

*Por compartir momentos divertidos, difíciles, tristes y chuscos durante la carrera y en la realización de nuestras tesis. Gracias Nana.*

*A Carlos Espinosa Moyeda  
Lilliana Legorreta González*

*Por todo el apoyo y la amistad que hemos compartido durante estos años. Por compartir situaciones angustiantes las cuales han sido divertidas. Gracias muchachos.*

*A Pedro Ortiz García*

*Por tu amistad y tu apoyo moral que en todo momento me has brindado desinteresadamente durante estos años, por tu valor para sobresalir adelante, y seguir con la frente en alto, Gracias Pedro por ser como un hermano mayor para mí.*

*Al equipo del departamento de cómputo:*

*Ing. Alejandro Golzarri Moreno  
María del Socorro Hernández (Coco)  
Adriana Ponzanelli (Poncha)  
Adrián Ramírez Peralta*

*Por su amistad y por el compañerismo de trabajo que me hemos compartido en este tiempo. Muchas Gracias Bachardóticos.*

***A Juan Pablo Mejía Sierra  
Lina María***

*Por esa amistad corto que disfrute durante este tiempo al igual que mi familia y que espero perdure siempre aunque sea a distancia. Ustedes son un buen ejemplo de superación la cual he compartido a pesar de haber estado fuera de su país. Muchas Gracias.*

*Un agradecimiento especial a una persona importante para mí, que ha compartido momentos bellos, por ayudarme desinteresadamente para la culminación de mi tesis, teniendo detalles hermosos y aconsejándome sabiamente.*

***Myriam Nieto Macías.***

**“DEDICADA A LA MEMORIA DE IVETTE GUADALUPE PONCE RAMIREZ”  
1971-1995**

**UNTIL THE END OF THE WORLD**

# TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN .....	a
1. INTRODUCCION.....	1
1.1. Dolor.....	1
1.1.1. Receptores.....	1
1.1.2. Sensibilización periférica.....	3
1.2. Diferencias entre dolor crónico y agudo.....	4
1.3. Historia de la analgesia.....	5
1.4. Analgésicos.....	5
1.4.1. Analgésicos salicílicos o derivados del salicilato.....	6
1.5. Analgésicos no narcóticos.....	7
1.6. Química computacional.....	8
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
3. JUSTIFICACION .....	12
4. HIPOTESIS.....	12
5. OBJETIVO ESPECIFICO.....	13
6. MATERIALES Y METODOS.....	13
7. ACETAMINOFEN.....	18
7.1. Mecanismos y sitios de acción.....	18
7.2. Farmacocinética.....	19
7.2.1. Absorción, distribución, metabolismo y excreción.....	19
7.3. Efectos secundarios.....	19
7.4. Usos terapéuticos generales.....	20
7.5. Usos terapéuticos en odontología.....	21

7.6. Relación entre los niveles plasmáticos con acetaminofén y su efecto analgésico en la rata.....	22
8. ACIDO ACETILSALICILICO .....	24
8.1. Mecanismos y sitios de acción.....	24
8.2. Farmacocinética .....	25
8.2.1. Absorción, distribución, metabolismo y excreción .....	25
8.3. Efectos secundarios .....	26
8.4. Usos terapéuticos en odontología .....	29
8.5. Contraindicaciones.....	30
9. IBUPROFEN.....	32
9.1. Mecanismos y sitios de acción.....	32
9.2. Farmacocinética .....	33
9.2.1. Absorción, distribución, metabolismo y excreción.....	33
9.3. Efectos secundarios .....	34
9.4. Contraindicaciones.....	35
10. NAPROXEN.....	36
10.1. Mecanismos y sitios de acción.....	36
10.2. Farmacocinética .....	36
10.2.1. Absorción, distribución, metabolismo y excreción.....	36
10.3. Efectos secundarios .....	37
10.4. Contraindicaciones.....	38
11. TOLMETIN .....	39
11.1. Farmacocinética .....	39
11.1.1. Absorción, distribución, metabolismo y excreción.....	39
11.2. Efectos secundarios .....	40
11.3. Usos terapéuticos generales .....	40



12. KETOROLAC .....	41
12.1. Mecanismos y sitios de acción.....	41
12.2. Precauciones.....	42
12.3. Contraindicaciones.....	42
12.4. Relación entre farmacocinéticos y el efecto analgésico del ketorolac en rata .....	43
13. RESULTADOS.....	44
14. DISCUSION.....	52
15. CONCLUSIONES.....	55
16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	56
17. GLOSARIO.....	60

## ***LISTA DE ILUSTRACIONES***

Fig. 1. Esquematación de los nervios periféricos .....	2
Fig. 2. Estructuras moleculares de los analgésicos estudiados, ilustradas del menor complejo (acetaminofén) al más complejo (ketorolac).....	17
Fig. 3. Estructura molecular del acetaminofén.....	18
Fig. 4. Estructura molecular del ácido acetilsalicílico .....	24
Fig. 5. Estructura molecular del ibuprofén.....	32
Fig. 6. Estructura molecular del naproxén .....	36
Fig. 7. Estructura molecular del tolmétin.....	39
Fig. 8. Estructura molecular del ketorolac.....	41
Fig. 9. Gráficas del acetaminofén con resultados basados en el método semiempírico AM1.....	46

Fig. 10. Gráficas del ácido acetilsalicílico con resultados basados en el método semiempírico AM1 .....	47
Fig. 11. Gráficas del ibuprofén con resultados basados en el método semiempírico AM1 .....	48
Fig. 12. Gráficas del naproxén con resultados basados en el método semiempírico AM1 .....	49
Fig. 13. Gráficas del tolmefin con resultados basados en el método semiempírico AM1 .....	50
Fig. 14. Gráficas del ketorolac con resultados basados en el método semiempírico AM1 .....	51

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1. Clasificación de las fibras nerviosas.....	3
Tabla 2. Diferencias entre dolor agudo y dolor crónico.....	4
Tabla 3. Ejemplos de analgésicos .....	6
Tabla 4. Contraindicaciones para el uso de la aspirina y otros salicilatos.....	31
Tabla 5. Resultados de los análisis practicados a la estructura electrónica de los analgésicos estudiados por el método semiempírico AM1 .....	45
Tabla 6. Resultados de los análisis practicados a la estructura electrónica de los analgésicos estudiados por el método semiempírico PM3.....	45

## **LISTA DE GRAFICAS**

Gráfica 1. Curvas tiempo-efecto para placebo, aspirina y acetaminofén .....	22
Gráfica 2. Curvas tiempo-efecto para placebo, aspirina, codeína y combinación de aspirina-codeína .....	30
Gráfica 3. Curvas tiempo-efecto para placebo, codeína, aspirina, y combinación de aspirina-codeína e ibuprofén .....	34

## **RESUMEN.**

El objetivo del presente estudio fue analizar las estructuras moleculares de los analgésicos empleados en la práctica odontológica a través de la química computacional.

En el presente estudio se analizaron los siguientes analgésicos: acetaminofén (analgésico-antipirético derivado del p-aminofenol), ácido acetilsalicílico (analgésico-antipirético-antiinflamatorio, tipo salicilato), ibuprofén, naproxén (analgésicos-antiinflamatorios derivados del ácido propiónico), tolmetin y ketorolac (analgésicos-antiinflamatorios). Se empleó una computadora PC compatible con IBM con un microprocesador 80486DX2-80 MHz, 16 MB RAM, disco duro 420 MB, monitor SVGA color a una resolución de 1024 X 768 a 256 colores, impresora de inyección de tinta EPSON STYLUS COLOR a resoluciones de 720 X 720 dpi y 360 X 360 dpi; además de los programas Microsoft Windows V-3.11, Hyperchem release 4 de Hipercube, Inc., Chem-X versión Julio de '94 de Chemical Design, PCModel for Windows 1.0 de Serena Software, Corel Capture y Corel Draw 5.0 de Corel Corporation.

Tanto en Hyperchem como en Chem-X se editan las estructuras moleculares de cada uno de los analgésicos, posteriormente se optimiza la geometría con mecánica molecular, después se optimizan los calores de formación, momentos dipolares, todo estos con los métodos semiempíricos AM1 y PM3 de cálculo químico y con mecanismos de química cuántica. Con estos dos programas básicamente se generan los potenciales electrostáticos y con Hyperchem se obtiene adicionalmente los orbitales de frontera HOMO y LUMO.

Con PCModel se generan las densidades electrónicas de los analgésicos estudiados; al ir generando cada una de las gráficas, estas fueron capturadas con Corel Capture y se incrustaron estas gráficas en Corel Draw, para conformar la composición gráfica.

El resultado de este estudio fue la obtención de los valores relacionados al calor de formación, momentos dipolares, orbitales de frontera y la energía total de las estructuras moleculares de los analgésicos estudiados. Los resultados obtenidos a través del método semiempírico AM1 nos dan resultados menos precisos que los obtenidos con el método PM3, el cual nos genera resultados más refinados y precisos que el anterior; el resultado del análisis del calor de formación nos indica que el ácido acetilsalicílico empleó más calor que el ketorolac; en cuanto a la energía total el tolmetin contiene más energía que el acetaminofén. El resultado de este estudio demuestra que usando la química computacional, la cual es un área inexplorada, se puede analizar y obtener resultados de varios compuestos que anteriormente no existían, o bien que llevaban un largo periodo de tiempo para la obtención de estos datos, ya que anteriormente estos análisis se hacían por medio de ecuaciones matemáticas y fórmulas químicas.

# 1. INTRODUCCION.

## 1.1. DOLOR.

El dolor es definido como "una experiencia emocional y sensorial no placentera asociada con daño tisular real o potencial". El dolor es un signo o señal que indica la alteración de la homeostasia corporal, es un mecanismo de defensa al cual se le debe de dar una atención médica para dar un pronto tratamiento efectivo. Entre el sitio del daño tisular y la zona de percepción existe una serie de eventos electroquímicos complejos, los cuales en forma colectiva se conocen como nocicepción (Katz y Ferrante 1993).

La nocicepción está compuesta por 4 procesos:

**Transducción.** Es el proceso en que el estímulo nocivo es convertido en actividad eléctrica a nivel de las terminales nerviosas.

**Transmisión.** Se refiere a la propagación del impulso a través del sistema nervioso central. Las vías de transmisión están divididas: a) neuronas aferentes sensoriales primarias que se proyectan hacia la médula espinal, b) neuronas ascendentes de relevo que se proyectan de la médula espinal hacia el tallo cerebral y el tálamo, y c) neuronas talamocorticales.

**Modulación.** Es el proceso nociceptivo modificado por influencias neurales.

**Percepción.** Es el proceso final, donde la transducción, la transmisión y la modulación interactúan con la psicología propia del individuo para crear la experiencia final, subjetiva y emocional del dolor.

### 1.1.1. RECEPTORES.

En la periferia, los estímulos nocivos activan a receptores específicos llamados nociceptores, que responden a estímulos mecánicos, térmicos o químicos. Estos pueden clasificarse por su velocidad de conducción, su diámetro y grado de mielinización o por su función. En la tabla 1 se observa la clasificación más comúnmente usada (Ferrante y cols. 1993).

## SISTEMA SOMESTESICO DE LA CABEZA

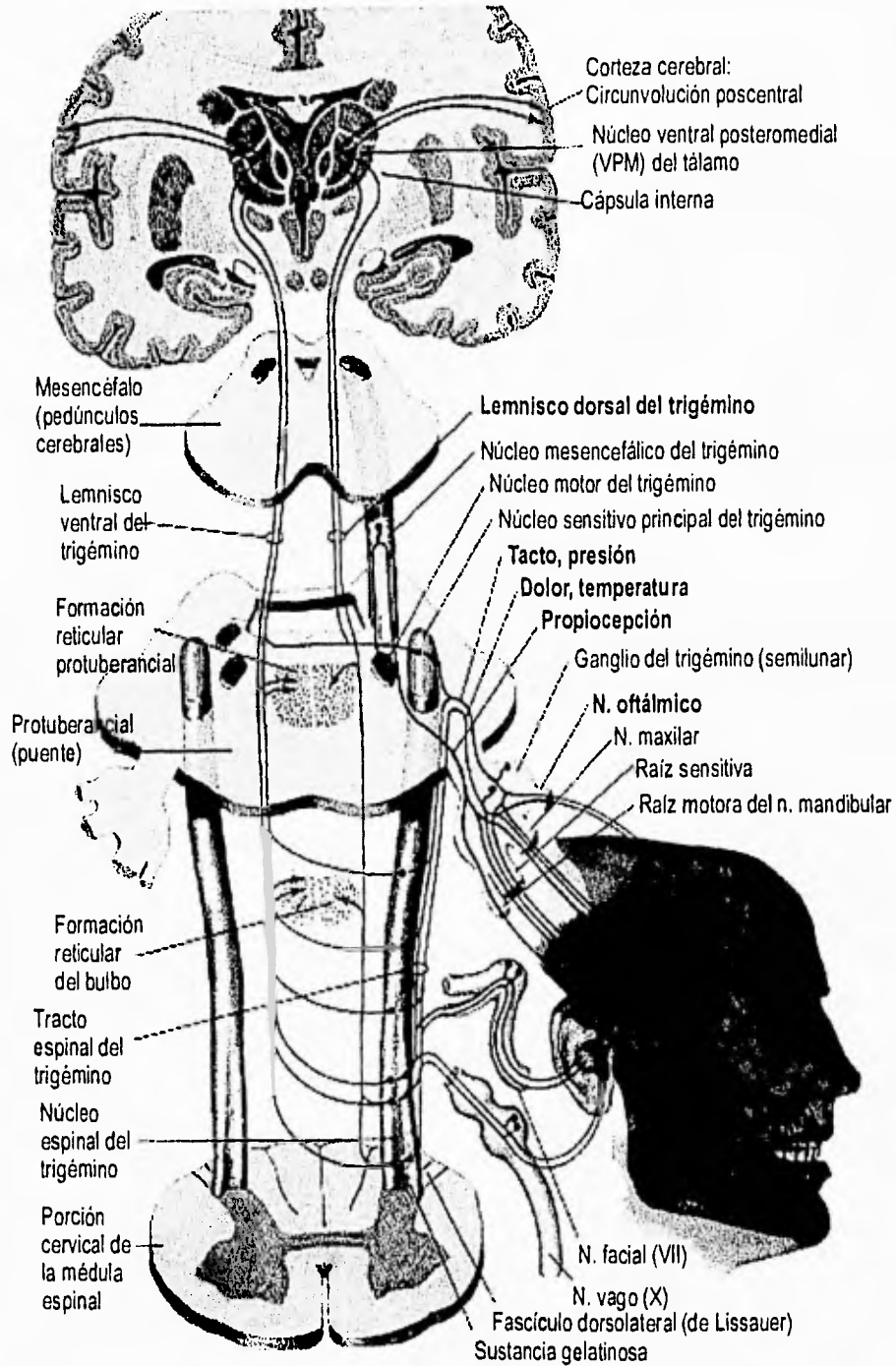


Fig. 1. Esquemización de los nervios periféricos.

Tabla 1. Clasificación de las fibras nerviosas.

FIBRAS	INERVACION	DIAMETRO (micras)	VELOCIDAD DE CONDUCCION (m/seg)
A alfa	Localizadas en fibras musculares (mielinizada)	12-20	70-120
A beta	Tacto y presión en piel (mielinizadas)	5-15	30-70
A gama	Motoras musculares	6-8	15-30
A delta	Mecanorreceptores, nociceptores (mielinizadas)	1-4	12-30
B	Preganglionares simpáticas (mielinizadas)	1-4	3-15
C	Mecanorreceptores, nociceptores, simpáticas postganglionares (no mielinizadas)	0.5-1.5	0.5-2

Los estímulos no nocivos activan fibras de diámetro mayor (15-20 micras) A beta y A alfa localizadas en fibras musculares, son mediadoras de la discriminación al tacto, temperatura y propiocepción. Los estímulos nocivos activan fibras de diámetro menor, mielinizadas (a delta de 4 micras) y no mielinizadas (C de 0.5 micras). El estímulo nocivo a estos dos tipos de fibras (A delta y C) puede explicar la doble sensación que provoca el dolor agudo: un dolor punzante rápido (latencia de 0.1 segundos), transmitido por las fibras A delta, que tienen una velocidad de conducción de 5 a 35 m/seg., seguido por una sensación quemante mediada por las fibras C, con una velocidad de conducción de 0.5 a 1.5 m/seg. (Sosnowski y cols. 1992).

### 1.1.2. SENSIBILIZACION PERIFERICA.

La sensibilización periférica se caracteriza por un umbral más bajo de activación (alodinia), latencia de respuesta más corta, actividad espontánea, una respuesta mayor ante estímulos de cierta intensidad (hiperalgesia) y aparición de dolor en zonas vecinas no lesionadas (hiperalgesia secundaria). Estos cambios no son ocasionados por una lesión sobre las fibras nerviosas, sino por la liberación de agentes algogénicos por el tejido lesionado y por las fibras C (Behbehani 1995). Los principales productos algogénicos son:

**Aminas.** La histamina (derivada de los gránulos de células cebadas, basófilos y plaquetas) y la serotonina (de las células cebadas y las plaquetas) son liberadas por una serie de estímulos que incluyen el trauma mecánico, el calor, la radiación, ciertos

productos derivados de la lesión tisular como la trombina, la colágena, la epinefrina así como los productos del ácido araquidónico.

**Kininas.** Principalmente la bradisinina, que se libera ante el trauma tisular.

**Ácidos lipídicos.** Estos son sintetizados por la lipooxigenasa (leucotrienos) o por la ciclooxigenasa (prostanoides) ante la liberación del ácido araquidónico derivado de las membranas celulares por el efecto de la fosfolipasa A2.

**Citoquinas.** Las interleucinas (IL) son formadas como parte de la reacción inflamatoria que involucra a los macrófagos y tienen un poderoso efecto sensibilizador sobre las fibras C.

**Péptidos aferentes primarios.** La sustancia P (SP) y el gen relacionado con el péptido de la calcitonina (CGRP) son liberados por las fibras C y producen vasodilatación, extravasación de plasma y sensibilización en la región de la piel inervada por la fibra sensorial estimulada.

**Iones.** Un pH local bajo dado por los iones  $H^+$  y los iones de  $K^+$  liberados por el trauma local activan los axones para que liberen CGRP.

## 1.2. DIFERENCIAS ENTRE DOLOR CRÓNICO Y AGUDO.

Dolor agudo y crónico son dos síndromes distintos, que sólo comparte la molestia de dolor. El agudo suele tener la función biológica importante de poner en alerta al individuo sobre un proceso patológico en curso potencialmente dañino. El dolor crónico puede ser causado por procesos patológicos de larga duración en estructuras o vísceras somáticas, por disfunción prolongada del sistema nervioso central o periférico, o por factores ambientales o psicopatológicos (Black y cols. 1982). En la tabla 2 se comparan el dolor agudo y el crónico.

Tabla 2. Diferencias entre dolor agudo y dolor crónico.

DOLOR AGUDO	DOLOR CRÓNICO
Es un síntoma de lesión o enfermedad.	Es el problema.
Es útil	No tiene uso biológico.
Causa ansiedad.	Origina depresión.
Responde a medicamentos adecuados para el dolor.	Quizá no responda a medicamentos adecuados.
Por lo general es causado por una patología identificable.	Es un proceso complejo.



### **1.3. HISTORIA DE LA ANALGESIA.**

El tratamiento del dolor es un problema imperecedero. En los papiros egipcios de Ebers (que datan del año 1502 a.C.), son de los más antiguos documentos médicos, que están escritos en caracteres hieráticos y contienen un registro de la medicina egipcia, en donde se reportan el uso de la *henbane* (planta que pertenece al género *Hyoscyamus*, familia *Solanaceae*, del orden de las *Polemoniales*) y del opio para el alivio del dolor. En tiempos de Galeno también se usó la mandrágora. Durante el siglo XIX se emplea el opio y la codeína. Mientras que Celso, conocido por su descripción de los síntomas de la inflamación, ya había usado la corteza del sauce para prevenir la inflamación, fue en Alemania donde se usó por primera vez el ácido salicílico para este propósito en 1853 (Pelz, 1989). El ácido acetilsalicílico (ASA) fue introducido más tarde por Bayer en 1899.

En 1820, se aísla la quinina como ingrediente activo de la corteza del árbol de quina, que había sido utilizada en forma pulverizada por los Incas para bajar la fiebre y se introdujo en Europa en el año de 1642. Los intentos para sintetizar compuestos "parecidos a la quinina" condujo a la síntesis de la quinolina (Kairin) en 1882. Sólo en dos años más tarde las investigaciones de Knorr y Filehne dieron como resultado a la fenazona (Lautenschläger, 1955). En 1920 Blockmühl sintetizó la dipirona (metamizol, Novalgina) en Hoechst y la droga fue lanzada al mercado en 1921. Más adelante, hasta 1945, se vendió intermitentemente bajo el logotipo de Bayer como parte de la asociación IG Farben. La acetanilida fue el precursor del paracetamol. Aunque fue sintetizado en 1878, sólo se introdujo en la práctica clínica 15 años más tarde por parte de von Meiring en 1893 (Spooner y Harvey, 1976). En 1950 se introdujo el Trigesic (paracetamol, ASA y cafeína) en los Estados Unidos y poco después fue retirado a causa de tres casos de agranulocitosis.

### **1.4. ANALGESICOS.**

Se llaman analgésicos a los fármacos que actúan disminuyendo o suprimiendo selectivamente la sensación de dolor. Se diferencian de esta manera de los anestésicos que actúan inespecíficamente sobre toda sensibilidad. Los distintos

analgésicos varían en su mecanismo de acción, en sus principales efectos adversos, y en su capacidad para actuar suprimiendo el dolor. En la tabla 3 se observan los siguientes grupos de analgésicos; un primer grupo llamado analgésicos fuertes o hipnoanalgésicos se caracteriza por su acción farmacológica poderosa, por provocar depresión del SNC e inducir el sueño y por ser capaces de producir farmacodependencia (analgésicos narcóticos). El segundo grupo es el de los analgésicos antipiréticos, de acción más débil que los anteriores, pero de efectos adversos menos marcados. Y un tercer grupo de analgésicos antiinflamatorios.

Tabla 3. Ejemplos de analgésicos.

HIPNOANALGESICOS O ANALGESICOS NARCOTICOS	ANALGESICOS ANTIPIRETTICOS	ANALGESICOS ANTIINFLAMATORIOS
Agonistas alcaloides naturales. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfato de morfina.</li> <li>• Codeína.</li> <li>• Clorhidratos de los alcaloides del opio.</li> </ul>	Derivados del p-aminofenol. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetaminofén.</li> <li>• Fenacetina.</li> </ul>	Derivados del ácido propiónico. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cetoprofén.</li> <li>• Fenoprán.</li> <li>• Ibuprofén.</li> <li>• Naproxén.</li> <li>• Suprofén.</li> </ul>
Opiáceos semisintéticos y otros derivados fenantrénicos. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buprenorfina.</li> <li>• Tartrato Butorfanol.</li> <li>• Clorhidrato de heroína.</li> <li>• Bitartrato de hidrocodona.</li> <li>• Tartrato de levorfanol.</li> <li>• Clorhidrato de nabulfina.</li> <li>• Clorhidrato de Oxycodona.</li> </ul>	Derivados de salicilatos. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acido acetilsalicílico.</li> <li>• Diflunisal.</li> <li>• Salicilamida.</li> <li>• Salicilato de colina.</li> <li>• Salicilato de magnesio.</li> <li>• Salicilato de sodio.</li> <li>• Salicilato de trolamina.</li> <li>• Salsalato.</li> <li>• Tiosalicilato de sodio.</li> <li>• Trisalicilato de magnesio y colina.</li> </ul>	Derivados de la pirazolona. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenilbutazona.</li> <li>• Oxifenbutazona.</li> </ul>
Fenilpiperidinas. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clorhidrato de alfaprodina.</li> <li>• Alfentanil.</li> <li>• Fentanil.</li> <li>• Clorhidrato de loperamida.</li> <li>• Clorhidrato de meperidina.</li> <li>• Citrato de sufentanil.</li> </ul>		Fenamatos. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acido mefenámico.</li> <li>• Meclofenamato de sodio.</li> </ul>

#### 1.4.1. ANALGESICOS SALICILICOS O DERIVADOS DEL SALICILATO.

Hay salicilatos en las cortezas de árboles que pertenecen al sauce y otras familias. De hecho, la palabra "salicilato" proviene del nombre botánico de la familia del sauce, *Salicaceae*.

En el siglo XVIII en Inglaterra se descubrieron las propiedades terapéuticas de la corteza del sauce (*Salix alba*), por el reverendo Edward Stone, quien intentaba encontrar un sustituto barato para la importación muy costosa de cortezas de chinchona, que tiene quinina. Además de su acción antipalúdica, la chinchona posee acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. La corteza del sauce contiene un glucósido amargo llamado salicina que fue extraído por Leroux en 1829, quien demostró sus acciones antipiréticas. Por hidrólisis la salicina proporciona glucosa y alcohol salicílico (saligenina). El ácido salicílico fue preparado a partir de la saligenina en 1838, y 22 años más tarde fue sintetizado a partir del fenol. El salicilato sódico fue empleado terapéuticamente por primera vez en 1875. El ácido acetilsalicílico fue sintetizado inicialmente por Hoffman, de la compañía Bayer, e introducido en medicina con el nombre de aspirina en 1899.

Los salicilatos sintéticos desplazaron pronto a los compuestos más costosos, obtenidos de fuentes naturales. En los primeros años de este siglo se conocían las principales acciones terapéuticas de la aspirina. Hacia el final del siglo XIX se descubrieron otras drogas que compartían algunas de estas acciones o todas ellas. En los últimos 20 años se introdujo en la medicina una gran cantidad de agentes nuevos, comenzando con la indometacina.

### **1.5. ANALGESICOS NO NARCOTICOS.**

Son analgésicos de eficacia moderada, cuyo efecto colateral más importante es la acción antipirética. Son los más empleados en odontología para tratar los distintos dolores de origen bucal. Se les emplea solos, combinados o con los de otra clase.

No son efectivos para el tratamiento del dolor agudo de origen visceral o para el tratamiento de otros tipos fuertes de dolor como el de los traumatismos graves y de enfermedades terminales.

La mayor parte de los analgésicos no narcóticos también se clasifican como antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y este término incluye a los inhibidores de las prostaglandinas que poseen actividad analgésica y antiinflamatoria con o sin acciones antipiréticas.

Entre los AINE que se consideran se encuentran la aspirina, derivados de salicilatos, fenoprán, flurbiprofén, ibuprofén, indometacina, ketoprofén, meclofenamato, ácido mefenámico, naproxén, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, suprofén y tolmetin. El acetaminofén tiene efectos analgésicos y antipiréticos pero mínimos, si acaso, acciones antiinflamatorias y no se clasificará como AINE.

Sus principales ventajas son que proporcionan analgesia sin muchos de los efectos secundarios específicos de los narcóticos, en particular la posibilidad de adicción, depresión respiratoria, náuseas y vómitos. El especial atractivo para los médicos de cuidados primarios es que estos analgésicos no son depresores del SNC y no deteriora las facultades de los pacientes. Los estudios de dosis única valoran con mayor frecuencia la analgesia después de tratar con analgésicos no narcóticos el dolor por operaciones dentales, generales, postparto u ortopedia. Estudios a corto plazo, con múltiples dosis han valorado el alivio del dolor de origen traumático y el de la dismenorrea primaria, en tanto que los estudios a largo plazo valoran el alivio del dolor de la artritis reumatoide, la osteoartritis y el cáncer.

Los salicilatos y los analgésicos antipiréticos similares son más eficaces para aliviar el dolor leve y moderado. Recientemente se eliminó del mercado el zomepirac sódico, debido a las reacciones de hipersensibilidad mortales. Los analgésicos antipiréticos antiinflamatorios no esteroideos pueden ser más efectivos que los analgésicos narcóticos para aliviar el dolor por contracción de la musculatura lisa inducida por las prostaglandinas. El salicilato y los analgésicos antipiréticos similares no se unen a los receptores de los opiáceos ni causan adicción con el uso crónico. Estos fármacos son menos tóxicos y tienen un efecto máximo menor que los analgésicos narcóticos.

### **1.6. QUIMICA COMPUTACIONAL.**

Es una nueva disciplina, que incluye los métodos modernos de la computación con la química teórica. Como otras disciplinas químicas, la química computacional emplea herramientas para entender los procesos y reacciones químicas.

En investigación se usan los programas de cómputo para ampliar los conocimientos de los procesos químicos.

Los principales retos para la química computacional son la caracterización y predicción de la estructura y la estabilidad de los sistemas químicos, para estimar las diferencias entre los diferentes estados, y para explicar reacciones y mecanismos en los niveles atómicos. Conociendo estos retos se podrá eliminar el largo tiempo que se necesitaba para realizar los experimentos químicos.

Los programas computacionales químicos están basados en información empírica. Para emplear estas herramientas, se necesita entender cual es la técnica implementada y la naturaleza de la base de datos utilizados para parametrizar el método (Dearing, 1988).

Para garantizar que la química computacional se desarrolla en un modo ordenado, los investigadores tienen que proveer información segura y confiable de modo que otros puedan reproducir y analizar sus resultados. Recientemente se recomendaron lineamientos generales para reportar resultados de modelado molecular (Gund y cols. 1988).

Se han identificado un gran número de compuestos orgánicos que puede ser desde pequeños hasta de enormes dimensiones.

Un problema fundamental es el estudio de las moléculas orgánicas, que consiste en establecer como se ordenan los átomos en las moléculas, es decir, conocer su estructura molecular.

Los átomos de carbono se pueden modelar para formar cadenas, anillos, ramificaciones en cuyas estructuras se pueden incluir otros átomos como oxígeno, yodo, nitrógeno, azufre y muchos otros más, lo que le va a conferir a cada molécula propiedades físico-químicas características.

Una rama de la química denominada: teoría estructural, se encarga de estudiar la disposición de los átomos en las moléculas así mismo estudia también las diferentes interacciones que se producen para mantenerlos unidos.

Entre los enlaces de gran importancia se encuentran el iónico y el covalente por lo que estudios de mecánica cuántica han permitido conocer con mayor precisión

como se establecen estos enlaces. Sus estudios se basan en describir el movimiento de los electrones en función de su energía, todos los datos que se obtienen son recopilados en una serie de ecuaciones denominadas "Ecuaciones de onda", que se basan en la premisa de que el electrón no sólo presenta propiedades como partícula, sino que también de onda.

Cada una de las ecuaciones de onda tienen muchas soluciones a las que se les ha denominado funciones de onda y cada una de ellas corresponde a un nivel de energía diferente para el electrón, también indica la probabilidad de encontrar al electrón en cualquier lugar.

La región en el espacio en la que es probable que se encuentre un electrón se denomina orbital, el cual presenta diferentes formas y tamaños, las orbitales están alrededor del núcleo.

En el caso de la molécula de hidrógeno ( $H_2$ ) cada átomo contiene un electrón que ocupa el orbital  $1s$ , para que se forme el enlace, cada átomo debe de aproximarse para que de esta forma se produzca el traslape de los orbitales atómicos, en el hidrógeno la distancia es de  $0.74 \text{ \AA}$ , a esta distancia se le denomina longitud de enlace, la molécula de hidrógeno contienen  $104 \text{ Kcal/mol}$ , menos energía que los átomos de los que fue construida, por lo tanto, el enlace de hidrógeno tiene una longitud de  $0.74 \text{ \AA}$  y una energía de  $104 \text{ Kcal/mol}$ , en el caso de la molécula de flúor la longitud del enlace es de  $1.42 \text{ \AA}$  y la fuerza es de  $38 \text{ Kcal/mol}$ , con lo que se establece que cada tipo de enlace tiene una longitud y fuerza características.

Los enlaces C-H tienen una longitud de  $1.1 \text{ \AA}$  y se necesitan  $104 \text{ Kcal/mol}$  para romper estos enlaces, la longitud de los enlaces H-N es de  $1.01 \text{ \AA}$  y se necesitan  $103 \text{ Kcal/mol}$  para romper el enlace.

Para establecer la estructura de una molécula es necesario establecer la relación entre fuerzas repulsivas y atractivas. En las fuerzas repulsivas los electrones tienden a mantenerse separados al máximo, porque tienen igual carga y en las fuerzas atractivas los electrones son atraídos por los núcleos atómicos.

En la estructura química se considera también la energía de disociación que es la energía necesaria que se consume o libera cuando se rompe o forma un enlace en los enlaces débiles, la energía que está en el rango de 36 Kcal/mol y en los enlaces fuertes es de aproximadamente 136 Kcal/mol.

Otro factor importante en establecer estructuras químicas consiste en estudiar la polaridad, es decir, señalar entorno a cual átomo es más densa la nube de electrones y como consecuencia se determinan las regiones positivas y negativas de las moléculas en lo que se conoce como momento dipolar.

Las moléculas como el hidrógeno, oxígeno y metano tienen momentos dipolares de cero, es decir, su polaridad es nula; por el contrario el agua presenta un momento dipolar de 1.8. Otra característica que se toma en cuenta es la de las interacciones dipolo-dipolo y las fuerzas de Van der Waals.

Todos estos análisis de estructura química han sido notablemente simplificados gracias al desarrollo de programas de cómputo.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Dar a conocer otro uso que tiene la computadora, ya que por lo general sólo se le utiliza en gran parte como una herramienta de trabajo a nivel básico como procesador de textos, para elaboración de material didáctico, etc.; pero hoy en día a la computadora se le puede dar un uso más específico, relacionado en este caso al análisis computacional de la estructura electrónica de fármacos analgésicos empleados en la práctica odontológica, a través de programas de cómputo específicos, ya que no existen antecedentes en México sobre análisis de este tipo sobre los analgésicos que serán estudiados.

## **3. JUSTIFICACION.**

El estudio químico teórico de los analgésicos es un área prácticamente inexplorada de las estructuras moleculares con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, lo que justifica su análisis computacional para mejorar sus mecanismos de acción, eficacia farmacológica y para la producción de nuevos compuestos farmacológicos.

## **4. HIPOTESIS.**

El uso de la computadora para el diseño y análisis de las estructuras moleculares podrá facilitar la obtención de resultados de análisis practicados a las estructuras moleculares de los analgésicos estudiados. Se propone como requisito: el conocimiento de la estructura y propiedades físico-químicas de los analgésicos para aclarar y conocer su potencia, toxicología y el metabolismo de éstos compuestos.



## **5. OBJETIVO ESPECIFICO.**

Hacer un análisis a través de la química computacional para conocer, analizar y obtener momentos dipolares, densidades electrónicas, potenciales electrostáticos y orbitales de frontera de los diferentes analgésicos estudiados para poder predecir su sitio exacto de acción y potencial farmacológico.

## **6. MATERIALES Y METODOS.**

Se analizaron las estructuras moleculares de los analgésicos empleados comúnmente en la práctica odontológica: acetaminofén, ácido acetilsalicílico o aspirina, ibuprofén, ketorolac, naproxén y tolmétin.

Se empleó una computadora PC compatible 80486DX4 con 16 MB de RAM y los programas Microsoft Windows V-3.11, Hyperchem release 4, Chem-X versión Julio de 1994, Corel Draw y Corel Capture 5.0 y PCModel for Windows V-1.0.

En el programa de Hyperchem se dibuja la estructura del analgésico ha estudiar, se sustituyen los átomos de carbono por oxígeno o nitrógeno según sea el caso de cada molécula y se añaden los átomos de hidrógeno, esta estructura es optimizada por medio del método MM+ de mecánica molecular y se calcula la optimización geométrica a través del algoritmo conjugado Polak-Riblere con un gradiente RMS de 0.01 Kcal/Å mol; una vez realizado este procedimiento se usó el método semiempírico AM1 creando para esto un archivo con extensión log en el menú de *File* y la opción de *Start Log*, dentro de este archivo log serán registrados el calor de formación, energías, así como otros datos, tales como coordenadas cartesianas y se calcula el análisis *Single Point* en el cual el programa nos indica su energía y el gradiente obtenido; después de este proceso se selecciona nuevamente el menú *File* y la opción *Stop Log*. Posteriormente se calcularon los potenciales electrostáticos en dos dimensiones con el menú *Compute*, *Contour Plot* y *Electrostatic Potential*, se

selecciona esta opción y se editan los valores dentro de la ventana *Grid*, aquí se introducen los nuevos valores relacionados con un incremento de 0.01 dentro de la caja *Others* y se selecciona *O.K.* Camblando al administrador de programas se ejecutaron los siguientes programas *Corel Draw* y *Corel Capture*, con éste último se capturaron las imágenes generadas a través de los procedimientos que se realizaron en *Hyperchem* usando las teclas *Cntrl*, *Shift* y *F2* para realizar la captura en forma de un área rectangular y fueron pegadas o incrustadas dentro del programa *Corel Draw* para hacer la composición gráfica de cada analgésico. Se procedió a obtener los orbitales de frontera HOMO y LUMO, para esto se usó la opción de *Compute* y *Orbitals*, se selecciona el orbital a generar seleccionando el nivel 0 de cada orbital que se seleccione, ya generado el orbital se seleccionó *Display* y *Presentattons*, aquí se indica dentro de *File*, *Get Orbital* para general la superficie tridimensional del orbital, después se seleccionó el menú *View* con la opción de *Isosurface* y se habilita *Shaded Surface* para obtener la apariencia tridimensional de la superficie del orbital que fue representado con formas de nubes electrónicas y se captura la gráfica generada, (todo este procedimiento se realiza de nuevo para usar el método semiempírico PM3). Nuevamente se replten estos procedimientos para rotar la estructura molecular para obtener la visualización en dos planos superior y lateral.

Con *Chem-X* se dibujó la molécula con la opción *Edit* seguida de *2D Draw*, se sustituyen los átomos de carbono por los de oxígeno o nitrógeno según sea el caso de cada molécula y se añaden los átomos de hidrógeno, se usó el ícono de *3D* para la presentación geométrica de la estructura. Se usó el menú *Compute* y se calcularon las cargas del tipo *Gasteigner* con visualización parcial. Después se calcula la energía, todo esto a través del menú *Compute* con la optimización geométrica *MM+* de coordenadas *XYZ* hasta obtener la energía mínima, se usa de nuevo el menú *Compute* y *Quantum Mechanics* para calcular la mecánica cuántica con el programa *MOPAC* y los métodos semiempíricos *AM1* y *PM3*, se activó la opción *Batch* para generar un archivo ejecutable, el programa pide que se introduzca un nombre para este archivo. El archivo de la molécula que se analizó se

almacenó en un formato PDB para archivos de estructuras moleculares, y se cierra el programa de Chem-X.

Posteriormente se ejecuta el programa del Administrador de Archivos, y se localizó el archivo generado en el directorio raíz del disco duro y se lleva el apuntador del ratón sobre este archivo y se oprime dos veces el botón izquierdo del ratón para que se procese el archivo el cual da como resultado 6 archivos con diferentes extensiones. Una vez concluido este procedimiento, nuevamente se abre el programa de Chem-X, y se seleccionó el menú *File* y *Open* con la opción de tipo de archivo *QMR results*, se seleccionó el archivo generado con la extensión *qmr*, el cual presentó la estructura molecular ya optimizada, ya abierto el archivo se cambió el modo de visualización del esqueleto de la estructura a una estructura conformada por esferas, para obtener este tipo de visualización se usó el menú *View* y *Structure*, y se cambiaron los parámetros de visualización; en *Atom Coloured Stick* se cambió por *CPK Solid*, en *Depth Cueing* por *Highlighting* y se cerró esta ventana con O.K. Ahora se obtienen los potenciales electrostáticos tridimensionales, se seleccionó el menú *View* y *Map*, se cambia la opción de *Volume* por *Shielded Potential*, se deshabilitan *Auto Window* y *Legend*, la densidad se cambia a un valor de 3.0 y los colores de contorno no se modificaron y sólo se cambió los valores de -10.0 a -15.0 y de 10.0 a 15.0 y se genera el mapa de los potenciales y se capturó la imagen obtenida. Al igual que en Hyperchem se repite este procedimiento rotando la estructura molecular para obtener las dos vistas lateral y superior.

Se eliminó los mapas de los potenciales electrostáticos y se cambia la apariencia de la estructura molecular con el menú de *View* y se cambiaron los siguientes parámetros: *CPK Solid* por *Ball and Stick*. Posteriormente se generaron los momentos dipolares con el menú *Edit* y *Geometry*, se habilitó la opción de visualización de vectores y se crea el dipolo, se tecléa el símbolo de ° y se giró la estructura para ser capturada y así continuar con la creación de la composición gráfica en Corel Draw. Posteriormente se almacena la estructura.

Para obtener la densidad electrónica se usó el programa PCModel, se dibujó la estructura molecular, se sustituyen los átomos. Luego se selecciona el menú *Analyze* y

*Minimize* para optimizar la estructura geoméricamente. Se usó el menú de *View* y *Dot Surface* para generar la densidad electrónica en donde se usó la opción de *Charge* con modificación del valor de *Dot Spacing* de 0.025 y se capturaron las imágenes generadas.

Dentro de *Corel Draw* en donde se realizó la composición gráfica, se colocaron los gráficos en el siguiente orden: columna izquierda vista superior, y columna derecha tendrá las estructuras con vistas laterales. Para la rotación de las estructuras se tomó como referencia el anillo bencénico. El orden de las filas son las siguientes: A, vectores del momento dipolar; B, densidad electrónica; C, potencial electrostático en dos dimensiones; D, potencial electrostático tridimensional; E, orbital de frontera más alto ocupado (HOMO); F, orbital de frontera más baja no ocupado (LUMO).

Para la impresión de las composiciones gráficas se utilizó una impresora de inyección de tinta a color *Epson Stylus* trabajando en dos resoluciones 720 X 720 ppp y 360 X 360 ppp, utilizando papel especial de la misma marca de la impresora para usarlo en la resolución de 720 ppp, en esta resolución se imprimieron las siguientes gráficas: potenciales electrostáticos en dos dimensiones y los orbitales de frontera HOMO y LUMO. En la resolución de 360 ppp se imprimieron: los vectores dipolares, densidad electrónica y potencial electrostático tridimensional. El porqué la impresión de 360 ppp, porque se pierde definición en las gráficas antes mencionadas.

En la figura 2 se presentan las estructuras moleculares de los analgésicos estudiados.

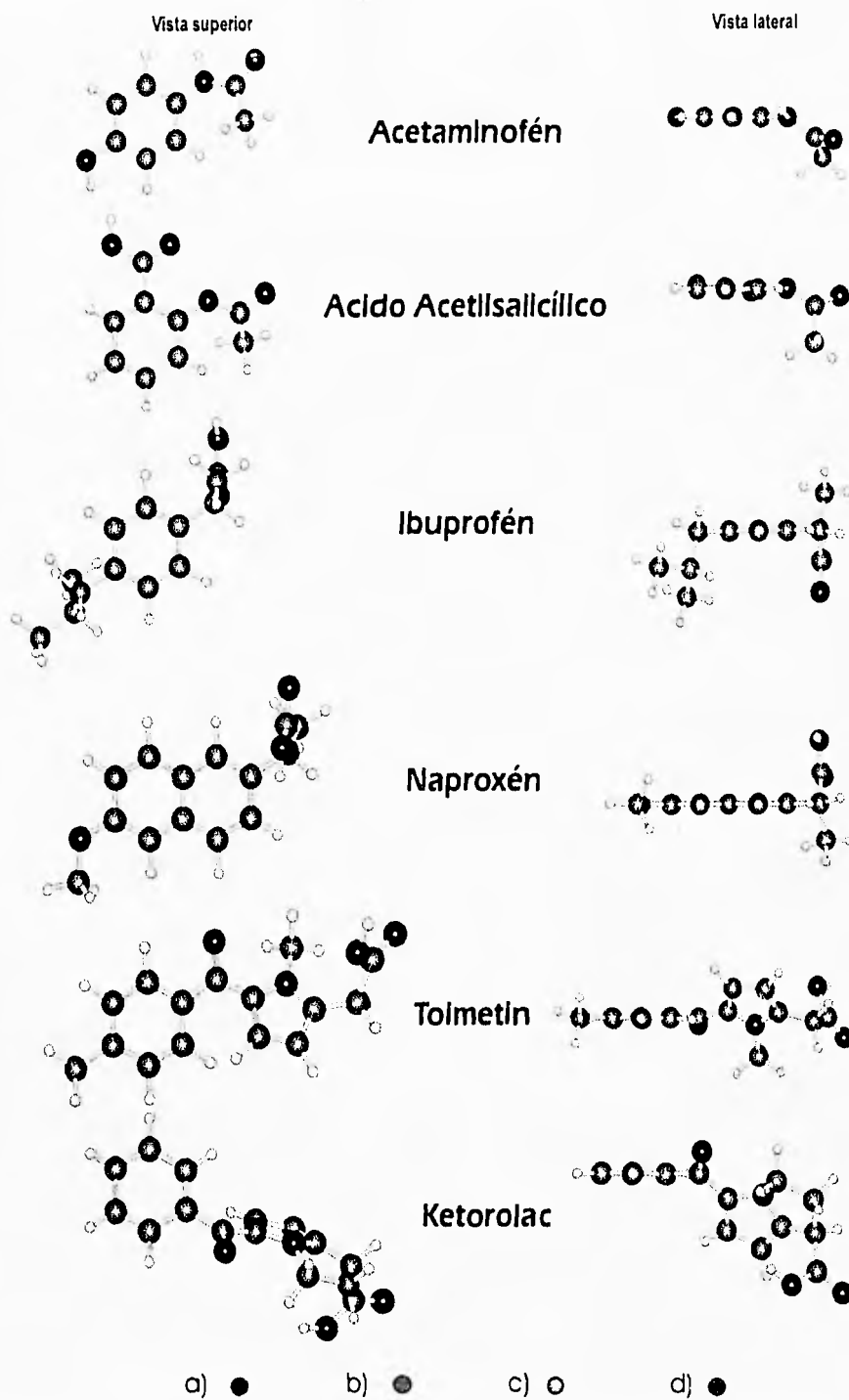


Fig. 2. Estructuras moleculares de los analgésicos estudiados, ilustradas del menor complejo (acetaminofén) al más complejo (ketorolac). Los átomos están representados de la siguiente forma:  
 a) Oxígeno color rojo; b) Carbono, color azul; c) Hidrógeno, color gris; d) Nitrógeno, color violeta.

## 7. ACETAMINOFEN ( $C_8H_9NO_2$ )

*N-(4-hidroxifenil) acetamida*

*Categoría: analgésico-antipirético.*

*Peso molecular: 151.165*

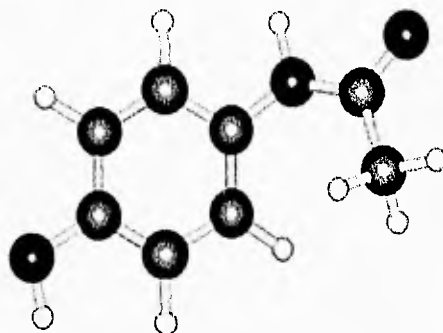


Fig. 3. Estructura molecular del acetaminofén.

### 7.1. MECANISMOS Y SITIOS DE ACCION.

El acetaminofén tiene dos propiedades: analgésico y antipirético, propiedades que son esencialmente equivalentes a las de la aspirina. La fenacetina es activa a este respecto, pero la mayoría de estos efectos terapéuticos son proporcionados por el acetaminofén, la mayor parte es transformada por el plasma y las esterasas hepáticas. El mecanismo de acción es parecido al de la aspirina, aunque aquí existen algunas diferencias en el espectro de la sintetasa de prostaglandina (enzima ciclooxigenasa) la cual es inhibida (Anónimo 1981). El acetaminofén parece ser más activo que la aspirina como un inhibidor de la ciclooxigenasa del sistema nervioso central y ser menos activo en el sistema nervioso periférico. Esto se puede deber a que el acetaminofén es un inhibidor bastante específico de la síntesis neuronal de prostaglandinas.

## **7.2. FARMACOCINETICA.**

### **7.2.1. ABSORCION, DISTRIBUCION, METABOLISMO Y EXCRECION.**

El acetaminofén tiene una base débil y ésta es bien absorbida en el intestino delgado después de la administración oral. El fármaco es eventualmente distribuido a través de los fluidos y tejidos corporales, y libremente cruza la placenta. La vida media es aproximadamente de 2 a 4 horas, y el sitio primario de biotransformación (por conjugación glucorónida) es el hígado. Otros metabolitos menores incluyen una conjugación con sulfato y varios metabolitos hidroxilados. El paso obligatorio del acetaminofén son las proteínas plasmáticas que es una variable pero rara vez excede el 40% del fármaco. La eliminación es a través del riñón por filtración glomerular y la secreción tubular proximal activa. La activa secreción durante el proceso es específica para bases orgánicas, y aquí no se compete con los ácidos orgánicos como el ácido úrico y la aspirina (Anónimo 1976).

### **7.3. EFECTOS SECUNDARIOS.**

Comparados con la aspirina, el acetaminofén tiene relativamente pocos efectos importantes en órganos o sistemas. Por lo tanto, la discusión de sus efectos farmacológicos es notablemente corta. La potencia y eficacia del acetaminofén como un antipirético son similares a las de la aspirina. Esto es probable ya que la aspirina y el acetaminofén tienen los mismos mecanismos de acción. Sin embargo, tiene actividad en la reducción del edema postoperatorio (Skjelbred y cols. 1977). En concentraciones terapéuticas, el acetaminofén no tiene efectos en los sistemas cardiovascular y respiratorio. El acetaminofén no es inhibidor de la actividad de agregación plaquetaria, provoca hemorragias internas o irritación gástrica, y no tiene tampoco efectos renales. Hasta en dosis excesivas, la mayoría de los sistemas restantes no se ven afectados; pero la toxicidad comienza primeramente en el hígado.

El potencial de efectos adversos del acetaminofén parece ser singularmente confinado a la situación de que hay una sobredosis excesiva aguda, e incluso yace su ventaja terapéutica principal sobre la aspirina.

En dosis terapéuticas, el acetaminofén no es causa de náusea, inhibición de la agregación plaquetaria, prolongación del tiempo de protombina, o producción de cualquier otra afectación asociada con el uso de aspirina. La alergia al acetaminofén es rara y es generalmente manifestada como erupciones cutáneas. A diferencia de la fenacetina, el acetaminofén verdaderamente rara vez produce metahemoglobinemia o discrasias sanguíneas. La más seria manifestación de sobredosis de acetaminofén es la hepatotoxicidad. El grado de daño hepático es directamente relacionado a la cantidad de fármaco ingerido, y gente con preexistencia de enfermedad hepática es más susceptible. La hepatotoxicidad aparece normalmente como resultado de un metabolito inocuo que es generalmente reducido por glucationa y es eliminado. En sobredosis, este metabolito acumula y alcaliniza organelos intracelulares, lisando su habilidad para sintetizar proteínas. Cuando suficientes células hepáticas son dañadas, los signos clínicos de toxicidad tal como náusea e ictericia aparecen (Rumack y Matthew 1975), (Anónimo 1976).

#### **7.4. USOS TERAPEUTICOS GENERALES.**

El acetaminofén es aproximadamente equipotente a la aspirina como analgésico y antipirético. Sin embargo, este no ha sido clasificado como fármaco antiinflamatorio, y ahí está la pregunta si la aspirina es mucho más superior para condiciones como la artritis reumatoide. Quizás cuando un compuesto básico como el acetaminofén penetra en el fluido sinovial este es inactivado, enmascarado con efectos antiinflamatorios. No obstante, aquí hay algunos reportes de que el acetaminofén posee algunas propiedades antiinflamatorias (Hanjal y cols. 1959). Un estudio comparó los efectos de la aspirina y del acetaminofén en inflamación postoperatoria después de una cirugía oral (Skjelbred y cols. 1977). Cuando los pacientes son tratados con dosis iguales ya sea de aspirina o acetaminofén, el tratamiento con acetaminofén resulta substancialmente con una inflamación menor. Estos hallazgos pueden reflejar el efecto como antiinflamatorio del acetaminofén; esto tal vez pudiera indicar una influencia perniciosa de la aspirina en una

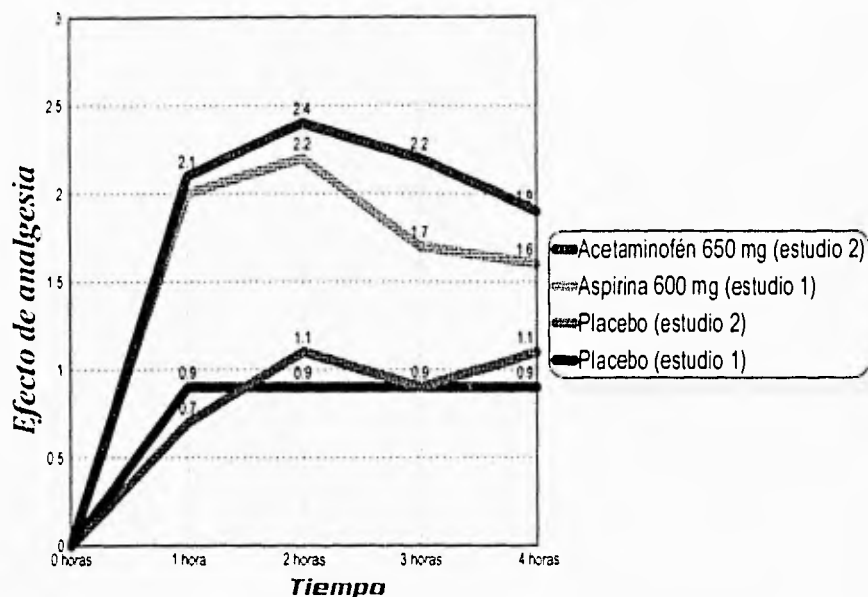


homeostasia postoperatoria. El acetaminofén es el fármaco de selección cuando actúa periféricamente como analgésico o cuando es necesitado como antipirético para un paciente que debería evitar la aspirina por diferentes estados de enfermedad, como una historia de alergia o úlcera péptica. De hecho, puede argumentarse que el acetaminofén, es igualmente efectivo como un analgésico y antipirético y esto no puede causar irritación gástrica o inhibición de la agregación plaquetaria, debería en estos casos preferirse la aspirina. El acetaminofén, sin embargo, no puede emplearse para una terapia de largo plazo, como para el caso de artritis reumatoide u otras condiciones inflamatorias.

#### **7.5. USOS TERAPEUTICOS EN ODONTOLOGIA.**

La amplia publicidad dio al efecto tóxico de la aspirina un incremento en el número de odontólogos que sustituían acetaminofén por aspirina en los casos de dolor dental postoperatorio. Debido a que el acetaminofén tiene un efecto antiinflamatorio menor, ya que gran parte del dolor dental podría ser un síntoma producido por inflamación, el acetaminofén no podría ser esperado como un agente efectivo como la aspirina para controlar el dolor. Todavía, en estudios clínicos, la aspirina y el acetaminofén parecen tener los mismos efectos para aliviar el dolor después de la extracción de terceros molares (Gráfica 1) (Cooper y cols. 1979, 1981).

## Curvas tiempo-efecto para acetaminofén, aspirina y placebo



Gráfica 1. El efecto de analgésicos empleados durante el dolor agudo, trazado contra tiempo en horas. (Cooper y cols. 1981).

### 7.6. RELACION ENTRE LOS NIVELES PLASMATICOS CON ACETAMINOFEN Y SU EFECTO ANALGESICO EN LA RATA.

Como ha sido planteado por Colburn (1987), los modelos animales permiten el establecimiento de mediciones farmacológicas apropiadas para usarse en ensayos clínicos y la evaluación temprana de metabolitos, rutas de administración y sitios de muestra.

La información de las relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas para los agentes analgésicos es escasa. Un modelo relacionando el efecto analgésico de la morfina matemáticamente derivada en los comportamientos efectores en las ratas ya ha sido descrita (Dahlström y cols. 1978).

Sin embargo, esto es prácticamente un modelo sin farmacocinética-farmacodinamia para fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Esto ha propuesto que el efecto del Paracetamol (Acetaminofén) no puede definirse por farmacocinéticos (Shibasaki y cols. 1979), probablemente debido a la carencia de métodos para evaluar exactamente el transcurso del tiempo para la intensidad analgésica. Pardo y Rodríguez (1967) desarrollaron un procedimiento para la inducción de dolor por inyección de Formalina dentro de la articulación del tobillo de los miembros posteriores de perros, llamado dolor "inducido" por el deterioro funcional (PIFI). Esos autores midieron la deterioro producido por la irritación como una expresión de dolor, mientras la recuperación del uso del miembro fue considerado como una estimación del efecto analgésico. Con este procedimiento, fueron capaces de seguir el curso del tiempo del efecto analgésico de la aspirina (Pardo y Rodríguez 1966).

## 8. ACIDO ACETILSALICILICO (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>)

2-acetoxibenzóico ácido

Categoría: analgésico, antipirético, antiinflamatorio y anticoagulante

Peso molecular: 180.160

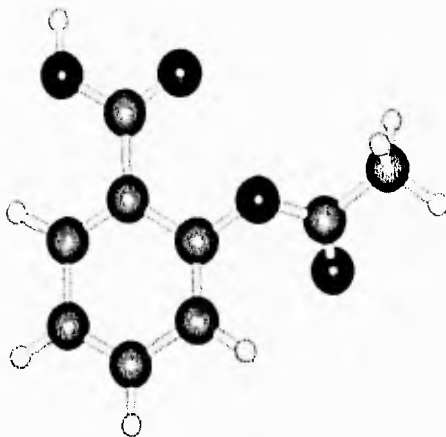


Fig. 4. Estructura molecular del ácido acetilsalicílico.

### 8.1. MECANISMOS Y SITIOS DE ACCION.

La aspirina inhibe la actividad ciclooxigenasa sin antagonizar la acción de ninguno de los productos finales. Dado que las prostaglandinas no son almacenadas, su liberación durante la inflamación depende de su síntesis repetida. En consecuencia, la inhibición de la ciclooxigenasa reduce la influencia de las prostaglandinas en los sitios de inflamación, de daño tisular, etc. Un obstáculo para aceptar la inhibición de la oxigenasa como acción principal de los analgésicos antipiréticos antiinflamatorios no esteroideos es no haber podido demostrar in vitro que el salicilato de sodio, que es analgésico, antipirético y antiinflamatorio, posee actividad inhibidora de la ciclooxigenasa.

La aspirina y otras drogas antiinflamatorias no esteroideas son eficaces para evitar el edema, el exudado celular y el dolor de la inflamación experimental. El descubrimiento por Vane (1971) de que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas,

junto con la observación de que los prostaglandinas son mediadores importantes de la reacción inflamatoria, han aclarado su mecanismo de acción.

## **8.2. FARMACOCINETICA.**

### **8.2.1. ABSORCION, DISTRIBUCION, METABOLISMO Y EXCRECION.**

Los salicilatos suelen administrarse por vía bucal, a veces por vía rectal. Raramente resulta necesaria la administración parenteral.

Los salicilatos ingeridos son absorbidos rápidamente a nivel del estómago y regiones proximales de intestino delgado. El pKa de los salicilatos es bajo (pKa de aspirina = 3.56) y, por lo tanto, están en forma predominantemente no ionizada, más soluble en los lípidos, con el pH bajo del contenido gástrico (pH 1.0). El pH del contenido intestinal es alcalino y los salicilatos están muy ionizados. Sin embargo, la absorción aún prosigue; de hecho, es mayor que la del estómago a pesar del pH menos favorable, debido a la superficie de absorción mucho mayor a nivel de intestino delgado. Por lo tanto, cualquier técnica que acelere el vaciamiento gástrico hace más rápida la absorción. Esta también depende del contenido gástrico y del ritmo de disolución de los salicilatos. La aspirina es poco soluble (1 en 300 de agua), por lo tanto, su ritmo de disolución depende mucho de la pequeñez de las partículas.

Una vez absorbido, el salicilato se distribuye por todos los tejidos corporales y penetra en líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, líquido peritoneal, saliva y leche, pero no en el jugo gástrico, y muy poco en bilis, sudor y exudados inflamatorios. Atraviesa fácilmente la barrera placentaria. Las concentraciones máximas tienen lugar en plasma, riñón, hígado, corazón y pulmones. Los salicilatos atraviesan todas las membranas celulares por un proceso que parece depender de la insulina.

El salicilato se metaboliza principalmente en el retículo endoplásmico y mitocondrias de las células hepáticas. La cantidad metabolizada depende del ritmo de eliminación urinaria de salicilato y, por lo tanto, del pH de la orina. En orina alcalina hasta el 85% de la dosis administrada es eliminada rápidamente con salicilato sin modificación, mientras que con pH normal se elimina sin cambio menos del 25%. Los principales productos metabólicos son el conjugado de glicina, el ácido salicílico,

el glucorónido fenólico, el éster glucorónido y el producto de oxidación ácido gentísico. En cualquier momento dado, la concentración de metabolitos en el plasma raramente es mayor del 7% de salicilato plásmico total.

Los salicilatos se excretan por la orina como ácido salicílico libre (10%), ácido salicílico (75%), glucurónido salicílico fenólico (10%) y acético (5%) y ácido gentísico (< 1%).

Los metabolitos del salicilato pasan rápidamente a través del glomérulo hacia la luz tubular. El salicilato libre se difunde lentamente a través de la pared del túbulo proximal por un mecanismo de transporte facilitado por portador para ácidos orgánicos. Si la orina tubular distal es ácida la ionización del ácido salicílico es reabsorbida parcialmente hacia el torrente vascular. La resorción es tanto mayor cuando menor la diuresis. En la orina alcalina la mayor parte del ácido salicílico está ionizado, y el ion salicilato persiste en dicha orina.

Por lo tanto, la eliminación renal de salicilato se acelera por la poliuria o por la orina alcalina. Resulta más lenta por insuficiencia renal, oliguria y orina ácida, y por la presencia de otros ácidos orgánicos débiles que establecen competencia con el mecanismo de transporte a nivel del túbulo proximal. La vida media plasmática de la aspirina es de alrededor de 15 minutos, la del salicilato en bajas dosis de 2 a 3 horas y en las dosis antiinflamatorias usuales de cerca de 12 horas. La vida media del salicilato puede ser de 15 a 30 horas con dosis terapéuticas altas o cuando hay intoxicación. Esta eliminación dosis-dependiente es el resultado de la capacidad limitada del hígado para formar ácido salicílico y glucurónido fenólico; con dosis mayores se excreta por la orina una gran proporción de droga sin cambios.

### **8.3. EFECTOS SECUNDARIOS.**

La administración crónica de salicilatos en dosis diarias elevadas inhibe la reabsorción del ácido úrico en el túbulo proximal del nefrón. Sin embargo, cuando la aspirina se administra en forma aguda, su metabolito, el ácido salicílico, compete con el ácido úrico y el probenecid por la secreción en el líquido tubular. Esto puede provocar retención de ácido úrico y tal vez precipitar un ataque de artritis gotosa.

La intolerancia ha sido definida como "urticaria-angioedema agudo, broncoespasmos, rinitis severa o shock que se produce dentro de las tres horas posteriores a la ingestión del fármaco" (Settipane 1983). La manifestación específica de la intolerancia usualmente consiste en una exacerbación de un problema preexistente del paciente, por ejemplo, broncoconstricción en un asmático, pero también puede presentarse como una reacción anafiláctica. La aspirina debe ser evitada en pacientes con asma severa, pólipos nasales, urticaria crónica o rinitis recurrente.

Los salicilatos están contraindicados en pacientes con una historia de úlcera gastrointestinal y no deben ser usados junto con otros agentes que promueven la formación de úlceras como alcohol. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas reduce la citoprotección.

Por otra parte se ha sugerido que la aspirina y la enfermedad viral podrían actuar para dañar las mitocondrias, tal vez en forma preferente en individuos con predisposición genética. El uso de salicilatos está contraindicado en niños o adolescentes con varicela o influenza, por el riesgo de generar el síndrome de Reye.

En cuando a la toxicidad renal, la acción tóxica crónica comienza como isquemia medular que lleva a necrosis papilar seguida de una nefritis intersticial crónica y, finalmente, a insuficiencia renal.

Los salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa. Esto explica la hipertermia que se desarrolla durante la intoxicación.

La hepatotoxicidad suele estar asociada con las concentraciones plasmáticas que se mantienen por encima de 150 g/ml.

Los salicilatos aumentan el tiempo de hemorragia disminuyendo la adhesividad de las plaquetas; en dosis mayores, pueden causar hipoprotrombinemia. La disminución de protrombina plasmática la produce la aspirina o el salicilato sódico en grandes dosis (5 g o más al día); el efecto es reversible con vitamina K1. Esta acción de los salicilatos aumenta con la fiebre. Si se administran salicilatos a pacientes que toman anticoagulantes, debe disminuirse la dosis de estos últimos. Los salicilatos

también impiden la agregación plaquetaria provocada por la colágena, complejos de antígeno-anticuerpo, y otros factores.

Los salicilatos influyen directa o indirectamente en las funciones de médula y corteza suprarrenales, y sobre tiroides. Dosis elevadas estimulan los centros simpáticos altos, con lo cual provoca liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal. Sin embargo, se ha comprobado que las acciones antiinflamatorias de los salicilatos son independientes de la corteza suprarrenal. Los salicilatos establecen competencia con la tiroxina para lugares de fijación en la albúmina plasmática, y esto eleva el contenido de tiroxina libre en el plasma y acelera su desaparición de la sangre. En nivel aumentado de tiroxina libre inhibe la secreción de tirotrófina por la hipófisis anterior y, en consecuencia, queda deprimida la actividad tiroidea.

Dosis terapéuticas plenas de salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa, con lo cual aumenta el consumo periférico de oxígeno, especialmente en el músculo esquelético, con incremento de producción de CO<sub>2</sub>.

La intensa hiperventilación producida por los salicilatos origina alcalosis respiratoria, compensada rápidamente por los riñones. La alcalosis respiratoria compensada suele observarse en pacientes sometidos a terapéutica salicilica intensa; raramente alcanza intensidad mayor en adultos. Dosis muy elevadas y tóxicas de salicilatos ejercen sobre la respiración un efecto opuesto; la respiración se deprime por acción inhibitoria sobre los centros respiratorios.

En pacientes con fiebre reumática y carditis activa las dosis elevadas pueden producir insuficiencia del aumento del gasto cardíaco y el trabajo del corazón a consecuencia de incrementarse el consumo periférico de oxígeno.

La sensibilidad al salicilato sódico es rara, y no suele haber sensibilidad cruzada entre las dos drogas. Estas reacciones, que puede observarse con dosis pequeñas, incluyen exantemas, urticaria, edema angioneurótico, y una forma de asma intensa que persiste al tratamiento.



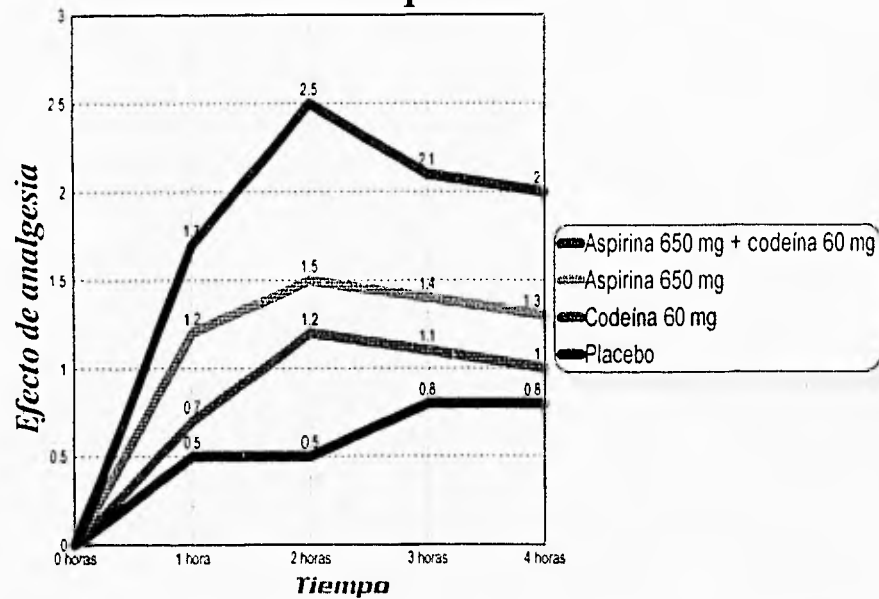
#### **8.4. USOS TERAPEUTICOS EN ODONTOLOGIA.**

El mejor uso de la aspirina en odontología es para tratar el dolor asociado con procesos patológicos (por ejemplo: pulpitis, abscesos dentoalveolares) o después de procedimientos quirúrgicos. En ambas situaciones, las acciones antiinflamatorias de la aspirina pueden contribuir significativamente en la terapéutica del efecto buscado. Hay pocas enfermedades crónico-inflamatorias que por sí mismas exclusivamente están limitadas a las estructuras bucales y son fácilmente tratadas con terapia de agentes antiinflamatorios. La articulación temporomandibular puede verse envuelta con enfermedades sistémicas reumáticas, y las cuales deberían ser tratadas con aspirina.

La aspirina es un analgésico efectivo para casi cualquier situación dental. Estudios controlados para el tratamiento del dolor seguido por la extracción de terceros molares han demostrado que 650 mg de aspirina es substancialmente más efectiva que 60 mg de codeína en el alivio del dolor postoperatorio (Gráfica 2) (Cooper y cols. 1982).

De hecho, más estudios clínicos controlados han establecido que, independientemente de la causa de dolor, la aspirina (650 mg) provee un auxilio igual a mayor que la codeína (60 mg), (Beaver 1965). Un problema con la aspirina es que la curva de dosis-respuesta con la máxima analgesia ocurre con aproximadamente 650 mg. Incrementado la dosis a 1000 mg puede ligeramente incrementar la eficacia analgésica y prolongar la duración del efecto. Clínicamente, esto significa, que si 650 a 1000 mg de aspirina fallara para el alivio del dolor, incrementado la dosis se podrá necesitar una mínima ayuda.

## *Curvas tiempo-efecto para combinación de aspirina-codeína, aspirina, codeína y placebo*



Gráfica 2. El efecto de analgésicos empleados durante el dolor agudo, trazado contra tiempo en horas. (Cooper y cols. 1982).

### 8.5. CONTRAINDICACIONES.

La aspirina está contraindicada en un número de condiciones médicas. (Tabla 4). Hemorragias internas serias que pueden resultar por la ingestión de aspirina por pacientes con condiciones ulcerativas.

Pacientes con compromiso en la función hepática pueden usar aspirina con precaución porque, cuando es utilizada por un largo periodo, la aspirina aumenta el tiempo de protombina, el cual puede agravar los problemas hemorrágicos.

Bajas dosis de aspirina pueden exacerbar la gota de la artritis como resultado de la competición entre el salicilato y el ácido úrico en la actividad secretora en los sitios del túbulo proximal del riñón.

En diabetes, altas dosis de aspirina pueden bajar la glucosa plasmática, mientras que bajas dosis pueden tener un efecto opuesto al deseado.

Los pacientes con asma puede usar la aspirina precavidamente, como previamente se menciona, de 4 a 20% de pacientes asmáticos han reportado intolerancia a la aspirina u otras drogas salicílicas.

La aspirina no está contraindicada en el embarazo, pero ésta puede ser usada con precaución. En el tercer trimestre de embarazo, la aspirina ha sido reportada para decaer el riesgo de aborto por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas envueltas en la contracciones iniciales uterinas. Aquí, también hay alguna evidencia verdadera que en alta dosis de aspirina pueden tener efectos teratogénicos (Tainter y Ferris 1969).

En niños en los cuales tienen padecimiento de varicela o influenza pueden desarrollar el Síndrome de Reye (Halpin y cols. 1982).

Tabla 4. Contraindicaciones para el uso de aspirina y otros salicilatos.

ESTADO DE ENFERMEDAD	POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE LA ASPIRINA
Úlcera	Sangrado interno, posibles hemorragias
Asma	Ataque asmático reflejándose en reacciones alérgicas.
Diabetes	Bajas dosis pueden causar hiperglicemia; altas dosis pueden causar hipoglicemia.
Gota	Bajas dosis incrementan el plasma úrico; altas dosis decrementan el plasma úrico.
Influenza	Síndrome de Reye en niños.

## 9. IBUPROFEN ( $C_{13}H_{18}O_2$ )

*α*-metil-4-(2-metilpropil) ácido bencenoacético  
Categoría: antiinflamatorio y analgésico.  
Peso molecular: 206.284

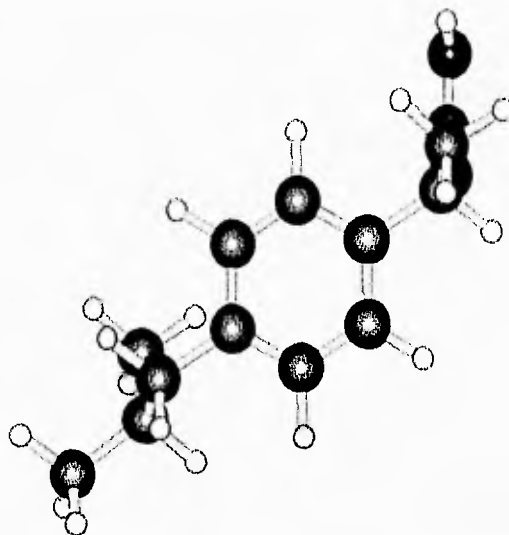


Fig. 5. Estructura molecular del ibuprofén.

### 9.1. MECANISMOS Y SITIOS DE ACCION.

El ibuprofén fue uno de los primeros IPS (inhibidores de la prostaglandina sintetasa) derivados del ácido propiónico que fueron introducidos en 1974. Si bien los efectos colaterales son comunes (incluyendo la úlcera péptica), se informa que aparecen con menor frecuencia que con la aspirina y la indometacina. El ibuprofén es efectivo para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y la osteoartritis y como un analgésico para el alivio del dolor musculoesquelético; alivia de manera efectiva la dismenorrea primaria porque reduce el nivel de las PG en el líquido menstrual e inhibe las contracciones uterinas. La efectividad del ibuprofén para el alivio de la dismenorrea ha llevado a su amplio uso como una sustancia de venta libre para el autotratamiento de la dismenorrea.

## **9.2. FARMACOCINETICA.**

### **9.2.1. ABSORCION, DISTRIBUCION, METABOLISMO Y EXCRECION.**

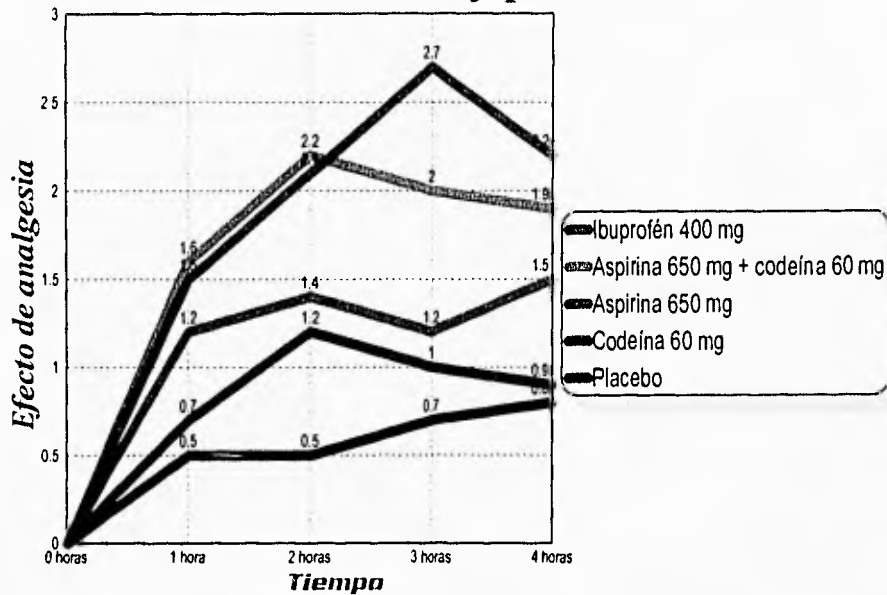
El ibuprofén se absorbe rápidamente con rapidez después de la administración oral en el hombre, pudiendo observarse concentraciones plasmáticas máximas después de 1 a 2 horas. La vida media plasmática es de alrededor de 2 horas. También es eficiente la absorción de los supositorios, aunque más lenta. El ibuprofén se une en forma extensa (99%) a las proteínas plasmáticas, pero sólo ocupa una fracción de todos los lugares de unión con drogas en las concentraciones habituales. Pasa con lentitud a los espacios sinoviales y puede permanecer allí en concentraciones mayores cuando las concentraciones plasmáticas declinan. En los animales de experimentación, el ibuprofén y sus metabolitos atraviesan la placenta con facilidad. El ibuprofén fue el primer analgésico oral con una entidad única que fue aprobado por la FDA que mostró tener un gran efecto pico que 650 mg de aspirina (Cooper 1986), (Cooper y cols. 1977). La dosis por prescripción analgésica recomendada de ibuprofén es 400 mg cada 4 a 6 horas. En un estudio, esta dosis era más efectiva que una combinación de 650 mg de aspirina con 60 mg de codeína (Gráfica 3) (Cooper y cols. 1982).

Las dosis mayores a 400 mg no han sido demostradas para cualquier eficacia analgésica mejorada en dolores no reumáticos. La administración preoperatoria de ibuprofén puede decaer el ataque y atenúa la severidad del dolor postoperatorio. Tal como pretratamiento puede ser particularmente útil la semejanza alta a moderada para eliminar las incomodidades postoperatorias.

El ibuprofén es el principal miembro del grupo de los derivados del ácido fenilacético que está en el comercio. Un compuesto relacionado, ibufenac (que tiene un ácido acético en lugar de un ácido isopropiónico en la cadena lateral) tuvo empleo poco duradero; fue suprimido del mercado por hepatotoxicidad.

La excreción del ibuprofén es rápida y completa. Más del 90% de una dosis ingerida se excreta por la orina como metabolitos y no se encuentra por sí misma en la orina. Los metabolitos principales son un compuesto hidroxilado y uno carboxilado.

### *Curvas tiempo-efecto para ibuprofén, combinación de aspirina-codeína, aspirina, codeína y placebo*



Gráfica 3. El efecto de analgésicos empleados durante el dolor agudo, trazado contra tiempo en horas. (Cooper y cols. 1982).

### **9.3. EFECTOS SECUNDARIOS.**

El ibuprofén se ha utilizado en pacientes con ulceración péptica conocida o antecedentes de Intolerancia gástrica a otros agentes tipo aspirina. A pesar de ello suele ser necesario suspender el tratamiento en un 10 a 15% de los pacientes debido a intolerancia al fármaco. De los pacientes que toman ibuprofén, un 5 a 15% experimentan efectos colaterales gastrointestinales; los más comunes son epigastría, náuseas, proslis y sensación de "plenitud" en el tracto gastrointestinal. No obstante, la incidencia de estas acciones colaterales es menor que la ocasionada por la aspirina o la indometacina. La pérdida oculta de sangre es infrecuente. Otras acciones colaterales se han informado con menor frecuencia. Ellas incluyen trombocitopenia, erupciones cutáneas, mareos y visión borrosa; en unos pocos casos se presentó

ambliopía tóxica, retención de líquido y edema. El ibuprofén no se recomienda durante el embarazo o lactancia.

#### **9.4. CONTRAINDICACIONES.**

El ibuprofén está contraindicado en personas con historia de reactividad broncoespástica o angioedema a la aspirina o antiinflamatorios no esteroideos. Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la fórmula. No se deberá administrar durante el embarazo, la lactancia, ni a niños menores de 12 años. En trastornos hematopoyéticos, leucopenia o trombocitopenia, anemia hemolítica, diátesis hemorrágica.

## 10. NAPROXEN ( $C_{14}H_{14}O_3$ )

(S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-ácido naftalenoacético.  
Categoría: analgésico, antiinflamatorio y antipirético.  
Peso molecular: 230.263

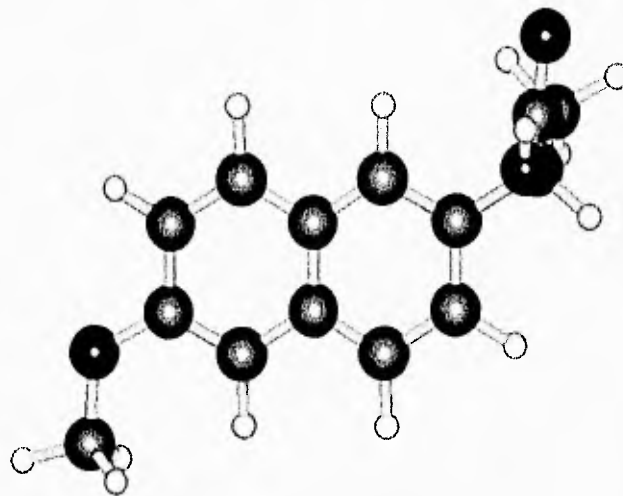


Fig. 6. Estructura molecular del naproxén.

### 10.1. MECANISMOS Y SITIOS DE ACCION.

El naproxén está aprobado para una gran variedad de enfermedades inflamatorias y para el auxilio del dolor. Está disponible en presentación de ácido libre como en sal sódica, ésta última se absorbe más rápidamente por el tracto gastrointestinal y se ha preferido su empleo analgésico.

### 10.2. FARMACOCINETICA.

#### 10.2.1. ABSORCION, DISTRIBUCION, METABOLISMO Y EXCRECION.

El naproxén se absorbe completamente cuando se administra por vía oral. La presencia de alimento en el estómago influye sobre la rapidez de la absorción. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 4 horas, pudiendo lograrse mayor rapidez después de la administración de naproxén sódico.



También se absorbe por vía rectal, pero las concentraciones plasmáticas se alcanzan con más lentitud.

Su vida media es de aproximadamente 13 horas; el fármaco es parcialmente metabolizado, y su excreción es casi enteramente renal. Como el ibuprofén, el naproxén se une altamente a la albúmina plasmática pero no parece interactuar con hipoglicemiantes orales. Los metabolitos del naproxén se excretan por completo en la orina.

Cerca del 30% del fármaco sufre 6-desmetilación y la mayor parte de este metabolito, así como el mismo naproxén, se excretan como glucorónido u otros conjugados. El régimen analgésico recomendado para el naproxén es inicialmente de 500 mg, seguido por 250 mg cada 6 a 8 horas. (Respectivamente la dosis para el naproxén sódico son de 550 mg y 275 mg).

La dosis de "carga" inicial presumiblemente se logra rápidamente en concentraciones terapéuticas sanguíneas. La dosis recomendada de naproxén provee una analgesia "pico" y duración comparable a la de aspirina (650 mg).

### **10.3. EFECTOS SECUNDARIOS.**

Aunque la incidencia de efectos colaterales gastrointestinales y sobre el SNC es casi igual a la ocasionada por la indometacina, el naproxén es mejor tolerado en ambos sentidos. Las complicaciones gastrointestinales varían desde una dispepsia relativamente leve, malestar gástrico y pirosis a náuseas, vómitos y hemorragia gástrica.

Sobre el SNC produce desde somnolencia, cefalea, mareos y sudoración hasta fatiga, depresión y ototoxicidad. Reacciones menos comunes incluyen prurito y una variedad de problemas dermatológicos. Se han informado unos pocos casos de ictericia, deterioro de la función renal, edema angloneurótico, trombocitopenia y agranulocitosis.

#### **10.4. CONTRAINDICACIONES.**

Está contraindicado el empleo del naproxén en personas con síndrome asmático, rinitis ó urticaria producidos por el ácido acetilsalicílico. No se administrará en pacientes con insuficiencia hepática, renal o úlcera péptica activa. No se empleará en niños menores de 2 años y no se prolongará su uso por más de 10 días.

## 11. TOLMETIN ( $C_{15}H_{15}NO_3$ )

*1-metil-5-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-2-ácido acético; 1-metil-5-parametilbenzoi-2-tetánoico pirro).*

*Categoría: antiinflamatorio, analgésico y antipirético.*

*Peso molecular: 257.288*

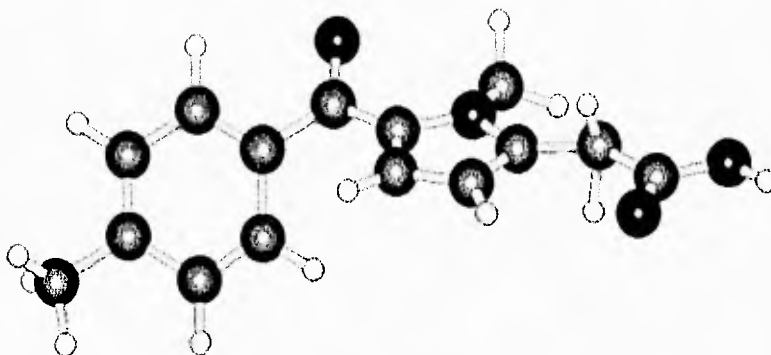


Fig. 7. Estructura molecular del tolmetin.

### 11.1. FARMACOCINETICA.

#### 11.1.1. ABSORCION, DISTRIBUCION, METABOLISMO Y EXCRECION.

El tolmetin se absorbe con rapidez y por completo después de la administración oral en el hombre; las concentraciones plasmáticas no son reducidas por la administración concomitante de antiácidos.

Se alcanzan concentraciones máximas de 20 a 60 minutos después de la ingestión y la vida media plasmática es de alrededor de 5 horas. La acumulación de droga en el líquido sinovial comienza dentro de las 2 horas y persiste hasta 8 horas después de una sola dosis oral. Después de la absorción, se une en forma extensa (99%) a las proteínas plasmáticas. Después de 24 horas puede recuperarse casi toda la droga en la orina; una parte sin modificar, pero la mayor parte conjugada o metabolizada de alguna otra manera.

La principal transformación metabólica implica la oxidación del grupo parametilo a ácido carboxílico.

### **11.2. EFECTOS SECUNDARIOS.**

Los efectos colaterales se producen en un 25 a 40% de los pacientes que ingieren tolmetin y un 5 a 10% deben suspenderlo. Las acciones colaterales más comunes son gastrointestinales, con epigastralgia (15% de incidencia), dispepsia, náuseas y vómitos como manifestaciones principales. También se observó ulceración gástrica y duodenal. Los efectos que se produce en el SNC incluyen nerviosismo, ansiedad, insomnio, somnolencia y alteraciones visuales, y se consideran menos comunes y no tan frecuentes ni graves como las producidas por la indometacina.

De igual modo es menos frecuente la incidencia de tinnitus, sordera y vértigo en relación con la producida por la aspirina. Debe considerarse la probabilidad de precipitación de broncoconstricción por el tolmetin en pacientes hipersensibles a la aspirina. Además, se reportaron reacciones anafilácticas graves a esta droga en pacientes no sensibles a la aspirina ni a drogas semejantes a ella.

### **11.3. USOS TERAPEUTICOS GENERALES.**

El tolmetin está aprobado para el tratamiento de la osteoartritis, la artritis reumatoidea y la forma juvenil de la enfermedad; también ha sido empleado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante. En la artritis reumatoidea, muchos investigadores la compararon (0.8 a 1.6 g por día) con la aspirina (4 a 4.5 g diarios) o la indometacina (100 a 150 mg diarios). En general, hubo poca diferencia en la eficacia terapéutica. El tolmetin se puede tolerar algo mejor que la aspirina, en dosis de igual efectividad. Se obtuvieron resultados similares con artritis relacionadas y con lesiones de tejidos blandos.

## 12. KETOROLAC (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>)

(±)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-(ácido metanoico).  
Categoría: antiinflamatorio, analgésico y antipirético.  
Peso molecular: 255.273

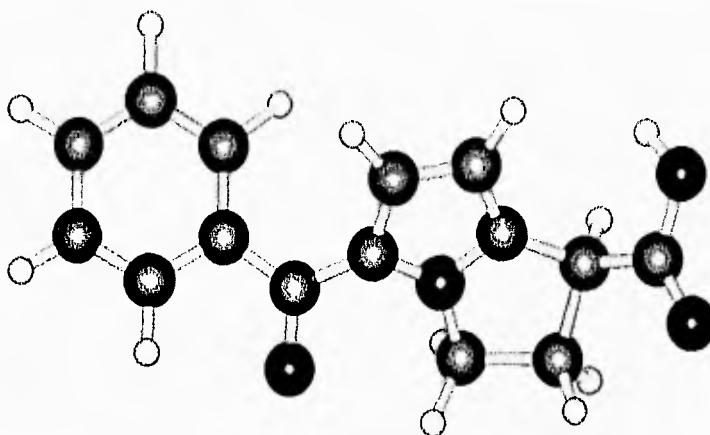


Fig. 8. Estructura molecular del ketorolac.

### 12.1. MECANISMOS Y SITIOS DE ACCION.

Ketorolac es un potente analgésico de acción periférica con ligera acción antiinflamatoria y antipirética. El mecanismo de acción como otros AINE's reside en el grado de bloqueo de la enzima ciclooxigenasa que interviene en el metabolismo del ácido araquidónico principal precursor para la formación de prostaglandinas. Este medicamento no afecta ni se une a los receptores opiáceos por lo que los pacientes no presentan síndromes de supresión ni datos de abuso de tipo narcótico.

A la molécula de ketorolac se le ha adicionado, la molécula de trometamina que es una sal para facilitar su absorción a nivel del tracto digestivo, en el estudio de farmacocinética se observó que el ketorolac por vía oral, la absorción (Cmax) es de aproximadamente 35 minutos y la concentración máxima (Tmax) se lleva a cabo durante los primeros 15 minutos con una vida media de 4 a 5 horas, alcanzando niveles de analgesia entre los 20 a 30 minutos después de una dosis oral o intramuscular.

La máxima analgesia ocurre dentro de las tres primeras horas de haber sido administrado, para la vía oral y dentro de las dos primeras horas para la vía intramuscular. Al ser absorbido el ketorolac se disocian ambas sales, siendo ketorolac la que tiene la acción analgésica. En pacientes de la tercera edad, se ha observado que la vida media aumenta por una posible alteración de las sistemas enzimáticos prostaglandinas dependientes del riñón; por lo tanto, en este tipo de pacientes se deberá administrar en menor dosis y se tendrá que vigilar más estrechamente para evitar efectos secundarios indeseables.

### **12.2. PRECAUCIONES.**

Las dosis terapéuticas de ketorolac inhiben la agregación plaquetaria, y prolonga el tiempo de sangrado. La agregación plaquetaria es reversible y desaparece una vez que se ha eliminado el medicamento, en comparación con la aspirina cuyo efecto se observa, hasta 10 días, una vez eliminada del plasma. Los tiempos de protombina y tromboplastina no son afectados por el ketorolac.

Como todos los antiinflamatorios no esteroideos, el mayor porcentaje de efectos secundarios tienen lugar en la mucosa gastrointestinal, ya que las prostaglandinas en este sitio están relacionadas con la producción de moco y álcalis que se requieren para la neutralización de los jugos gástricos. En tratamientos cortos se ha visto que los efectos a este nivel son menos del 3%. Entre las molestias a este nivel están, boca seca, pirosis, dolor abdominal y alteraciones del gusto. Con una dosis de 10 mg cada 6 horas se han observado menos problemas gastrointestinales con ketorolac en comparación con una dosis de 650 mg de ácido acetilsalicílico cada 4 horas. Cabe mencionar que el uso del ketorolac por el odontólogo es corto, de uno a tres días, lo cual pudiera relacionarse con la baja incidencia de efectos secundarios en este tipo de pacientes.

### **12.3. CONTRAINDICACIONES.**

En pacientes con alergia a la aspirina u otro AINE no se deberá usar el ketorolac, asimismo en pacientes con antecedentes de asma o pólipos nasales. No se han

documentado hasta la fecha: interacciones con otros medicamentos, excepto con medicamentos heparínicos ya que esta asociación podría prolongar más los tiempos de sangrado.

#### **12.4. RELACION ENTRE FARMACOCINETICOS Y EL EFECTO ANALGESICO DEL KETOROLAC EN RATA.**

El ketorolac es un nuevo analgésico antiinflamatorio no esteroideo, el cual ha sido mostrado para ser efectivo para el tratamiento del dolor severo a moderado (Bloomfield y cols., 1982). El ketorolac parece tener la misma eficacia que las drogas opiáceas en los humanos (Yee y cols. 1986; O'Hara y cols. 1987; Forbes y cols. 1990; Stanski y cols. 1990). La actividad analgésica del ketorolac parece estar relacionada a la actividad de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (Rooks 1982; Rauk y Laifer 1993); sin embargo, otros posibles mecanismos también han sido estudiados para explicar su potencia y su eficacia. Esto ha sido demostrado que el ketorolac es incapaz de unirse a los receptores opiáceos  $\mu$ ,  $\kappa$ , y  $\delta$  (López y cols. 1987). Sin embargo, Uphouse y cols. (1993) reportó que la nor-binaltorfimina (un antagonista  $\kappa$ ) puede antagonizar los efectos analgésicos del ketorolac. Damer (1990) sugirió que una versión endógena opiácea pudiera estar involucrada en el efecto analgésico de esta droga.

## **13. RESULTADOS.**

Se obtuvieron los valores relacionados al calor de formación, momentos de dipolo, orbitales de frontera y la energía total de las estructuras moleculares de los analgésicos estudiados. En los resultados obtenidos se observó que analizando estos compuestos con el método semiempírico AM1 (Tabla 5) disminuyen los valores obtenidos; con el método semiempírico PM3 tienden a aumentar (Tabla 6), los resultados obtenidos a través del método semiempírico AM1 reflejan un resultado más preciso a los experimentales reportados en la literatura.

Los resultados sobre la estructura electrónica de los analgésicos mostraron lo siguiente: el estudio mecánico-cuántico de la aspirina y sus derivados mostró una similitud de valores aceptable en los parámetros estudiados. Así, las geometrías fueron óptimas con respecto a las coordenadas cristalinas reportadas en la literatura (Sundaralingam y Jensen 1965; Cochran 1953). Las correlaciones de Pearson entre los valores experimentales y los teóricos dieron valores cercanos a la unidad. Lo anterior muestra la confiabilidad de los métodos semiempíricos para obtener resultados similares a los experimentos.

En la gráfica del acetaminofén se observa que el vector del momento de dipolo tiene convergencia fuera del anillo aromático sobre los grupos funcionales agregados, teniendo afinidad por estos; en relación a la densidad electrónica se observa que la zona del grupo funcional aparece de color azul indicando esto su negatividad. En cuanto a los potenciales electrostáticos en dos dimensiones aparece bien delimitada la zona negativa (magenta) de la positiva (verde), lo mismo se aprecia en los potenciales tridimensionales pero en azul (negativo) y rojo (positivo). Los orbitales de frontera nos muestran una similitud en su superficie sobre todo en la vista lateral, pero en la vista horizontal se percibe una variación en la presentación del resultado obtenido, esto es debido a los gran diferencia en los valores generados de un orbital a otro y estos orbitales de frontera están esquematizados por nubes de electrones.



En la gráfica del ácido acetilsalicílico se observa que el vector del dipolo converge hacia el grupo funcional; con respecto a la densidad electrónica se ve una marcada zona negativa sobre el grupo funcional indicando con ello su gran negatividad. Los potenciales electrostáticos representan una zona negativa bien delimitada; con respecto a la zona positiva. Los orbitales de frontera varían en la presentación.

Tabla 5. Valores de energías y orbitales de frontera de los analgésicos estudiados (método semiempírico AM1).

FARMACO	CALOR DE FORMACION (Kcal/mol)	ENERGIA TOTAL (Kcal/mol)	MOMENTO DIPOLAR (debyes)	HOMO	LUMO	POTENCIAL MOLECULAR
Acetaminofén	-58.27785	-4598.163776	3.3468	-8.90747	0.184607	1.51
Acido acetilsalicílico	-138.124420	-58837.8186205	5.39168	-0.231881	0.755625	1.80
Ibuprofén	-97.146023	-58848.7574092	4.59702	-9.631980	0.453398	2.06
Naproxén	-92.109569	-67894.6371649	5.52372	-0.634839	0.019484	2.30
Tolmetin	-64.315779	-75875.3945461	2.86902	-0.422130	0.512918	2.55
Ketorolac	-40.534460	-75821.9642189	4.31584	-0.640776	0.054053	2.57

Tabla 6. Valores de energías y orbitales de frontera de los analgésicos estudiados (método semiempírico PM3)

FARMACO	CALOR DE FORMACION (Kcal/mol)	ENERGIA TOTAL (Kcal/mol)	MOMENTO DIPOLAR (debyes)	HOMO	LUMO	POTENCIAL MOLECULAR
Acetaminofén	-65.320872	-42321.6339426	3.57660	-8.825606	0.057788	0.84
Acido acetilsalicílico	-145.546708	-54498.6290732	4.79931	-0.266753	0.615043	1
Ibuprofén	-99.015975	-55445.4236093	4.39368	-9.762453	0.344011	1.47
Naproxén	-95.324117	-63499.4270855	5.14339	-0.027524	1.032974	2.55
Tolmetin	-89.267876	-70291.8931463	2.70391	-0.529567	0.404504	1.19
Ketorolac	-70.347206	-69619.3990514	3.98536	-0.084349	0.104959	23.63

Las figuras 9 a 14, muestran las propiedades electrónicas analizadas con el método semiempírico AM1 de los analgésicos estudiados por dar un resultado más preciso, ilustradas del menor complejo (acetaminofén) al más complejo (ketorolac).

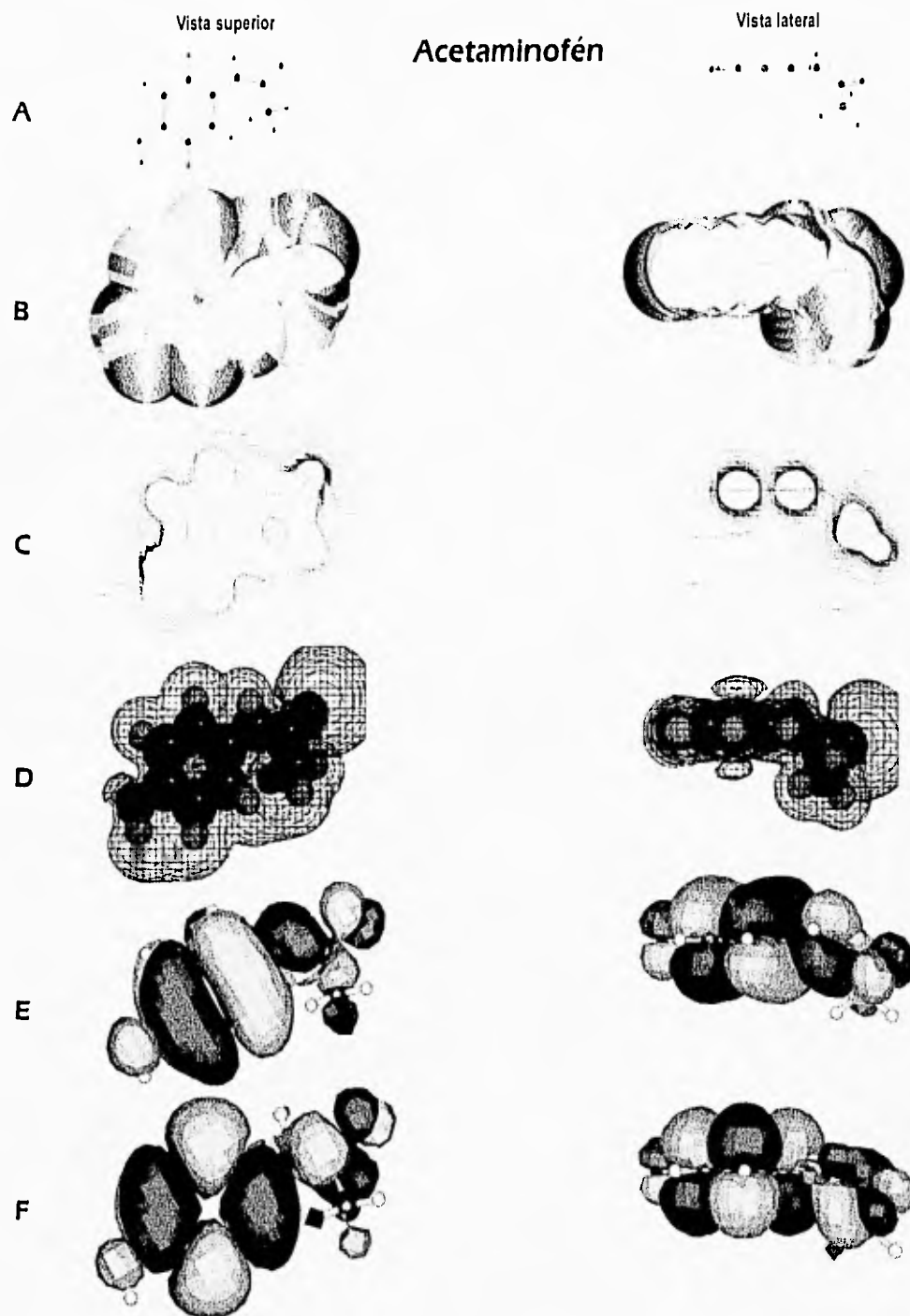


Fig. 9. Gráfica del acetaminofén, con los siguientes resultados basados con el método semiempírico AM1 los cuales se indican a continuación: A) Vector correspondientes al dipolo; B) Densidad electrónica; C) Potencial electrostático visto en dos dimensiones; D) Potencial electrostático tridimensional; E) Orbital de frontera más alto ocupado y F) Orbital de frontera más bajo no ocupado.

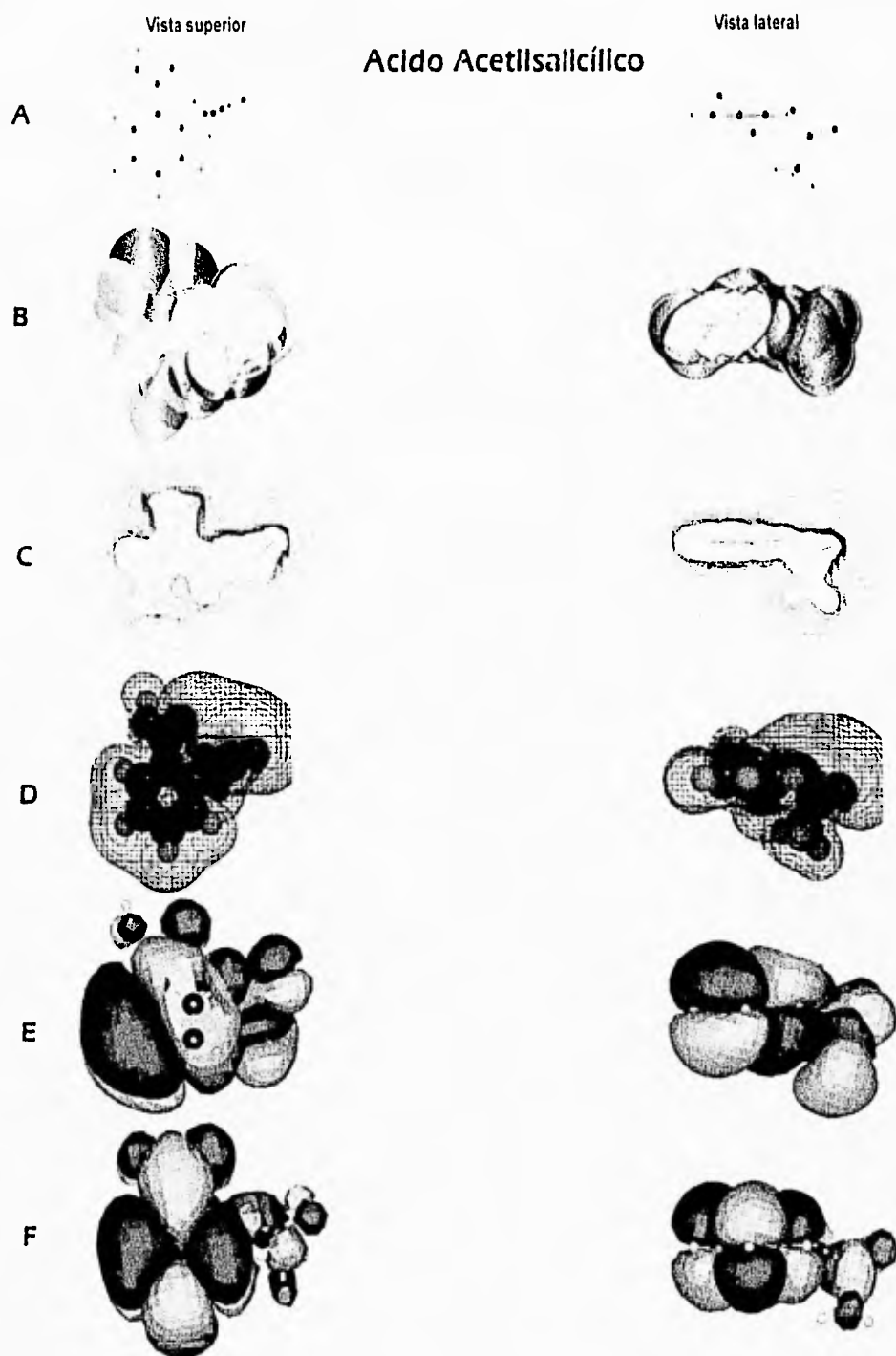


Fig. 10. Gráfica del ácido acetilsalicílico, con los siguientes resultados basados con el método semiempírico AM1 los cuales se indican a continuación: A) Vector correspondientes al dipolo; B) Densidad electrónica; C) Potencial electrostático visto en dos dimensiones; D) Potencial electrostático tridimensional; E) Orbital de frontera más alto ocupado y F) Orbital de frontera más bajo no ocupado.

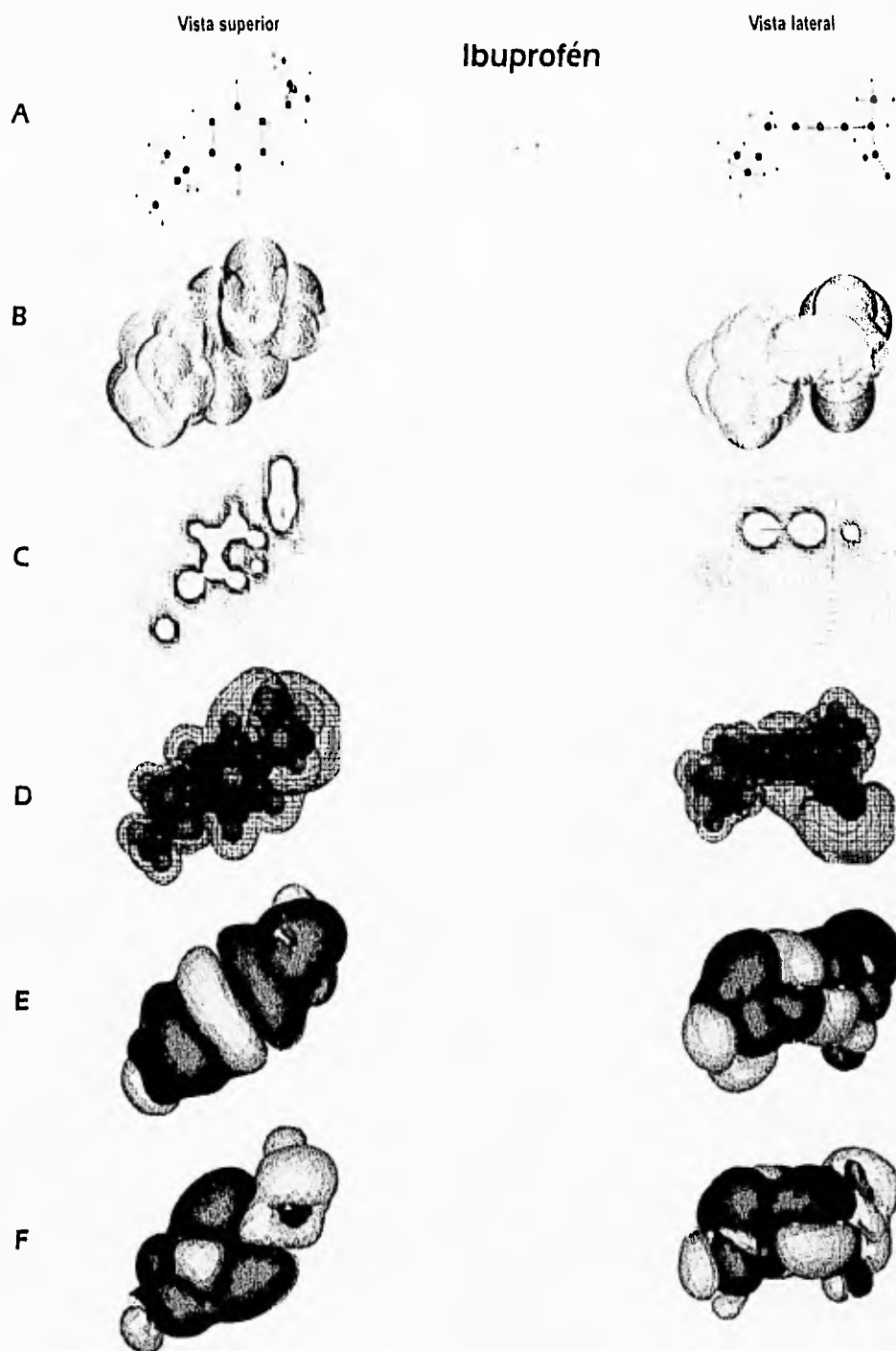


Fig. 11. Gráfica del ibuprofén, con los siguientes resultados basados con el método semiempírico AM1 los cuales se indican a continuación: A) Vector correspondientes al dipolo; B) Densidad electrónica; C) Potencial electrostático visto en dos dimensiones; D) Potencial electrostático tridimensional; E) Orbital de frontera más alto ocupado y F) Orbital de frontera más bajo no ocupado.

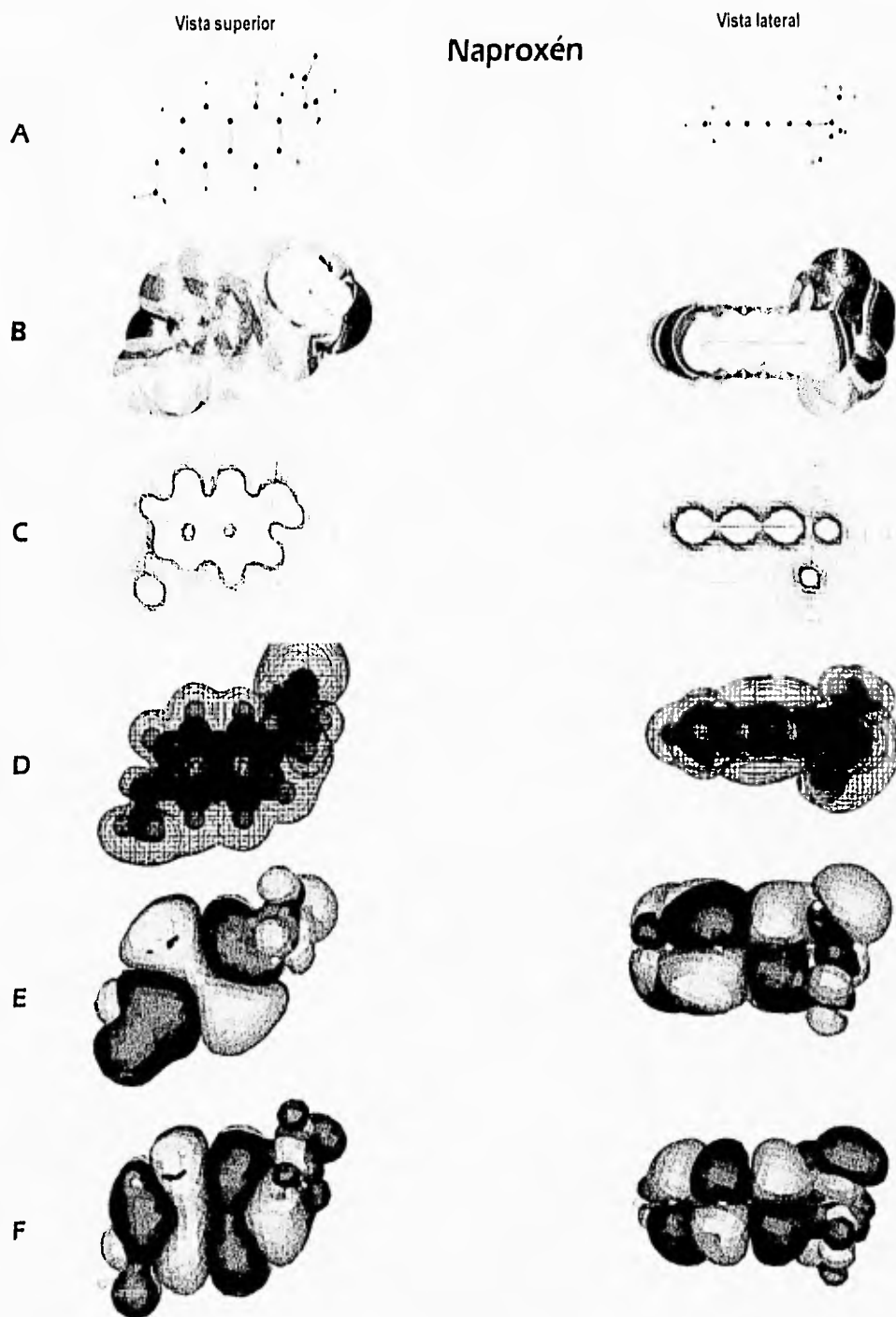


Fig. 12. Gráfica del naproxén, con los siguientes resultados basados con el método semiempírico AM1 los cuales se indican a continuación: A) Vector correspondientes al dipolo; B) Densidad electrónica; C) Potencial electrostático visto en dos dimensiones; D) Potencial electrostático tridimensional; E) Orbital de frontera más alto ocupado y F) Orbital de frontera más bajo no ocupado.

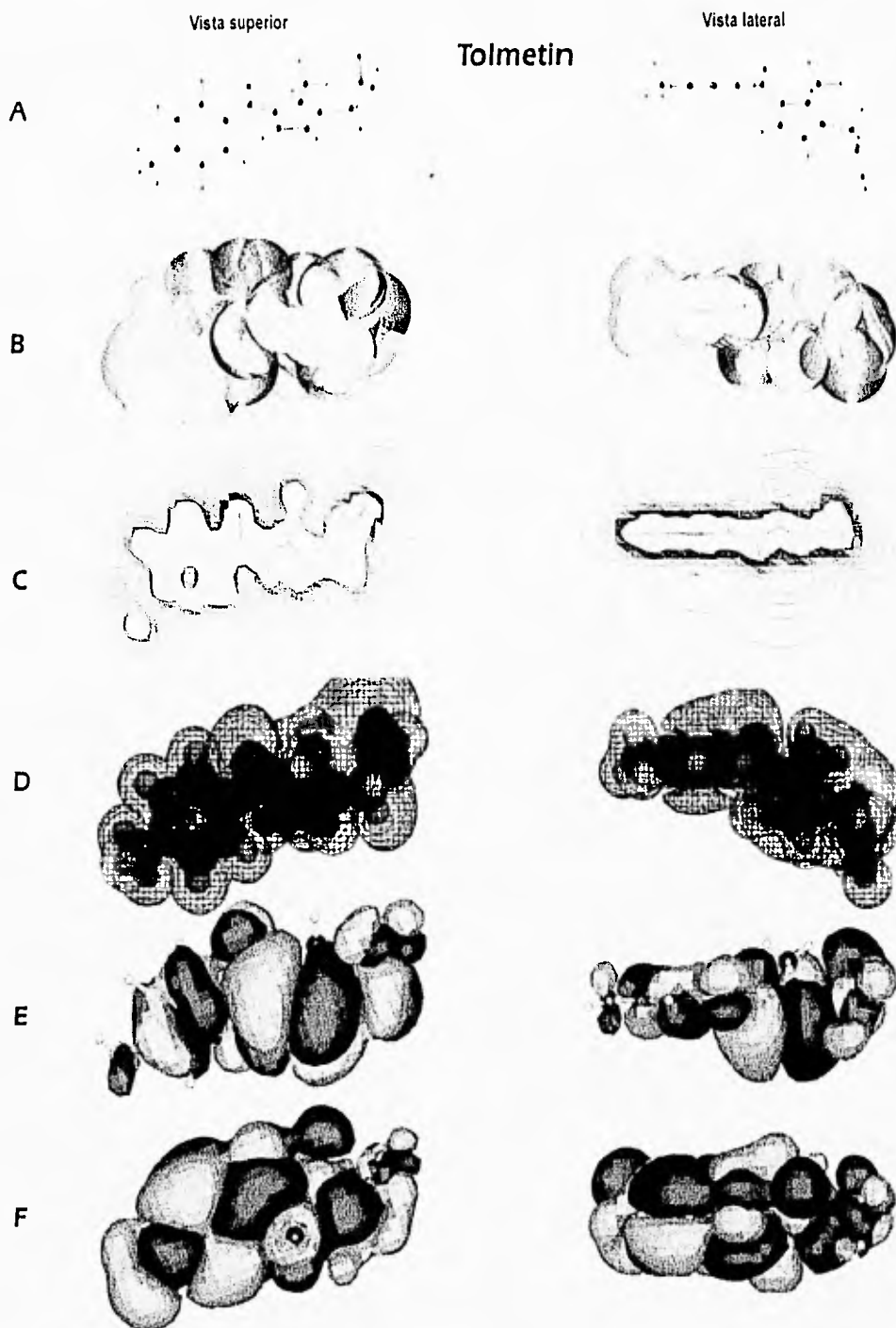


Fig. 13. Gráfica del tolmetin, con los siguientes resultados basados con el método semiempírico AM1 los cuales se indican a continuación: A) Vector correspondientes al dipolo; B) Densidad electrónica; C) Potencial electrostático visto en dos dimensiones; D) Potencial electrostático tridimensional; E) Orbital de frontera más alto ocupado y F) Orbital de frontera más bajo no ocupado.

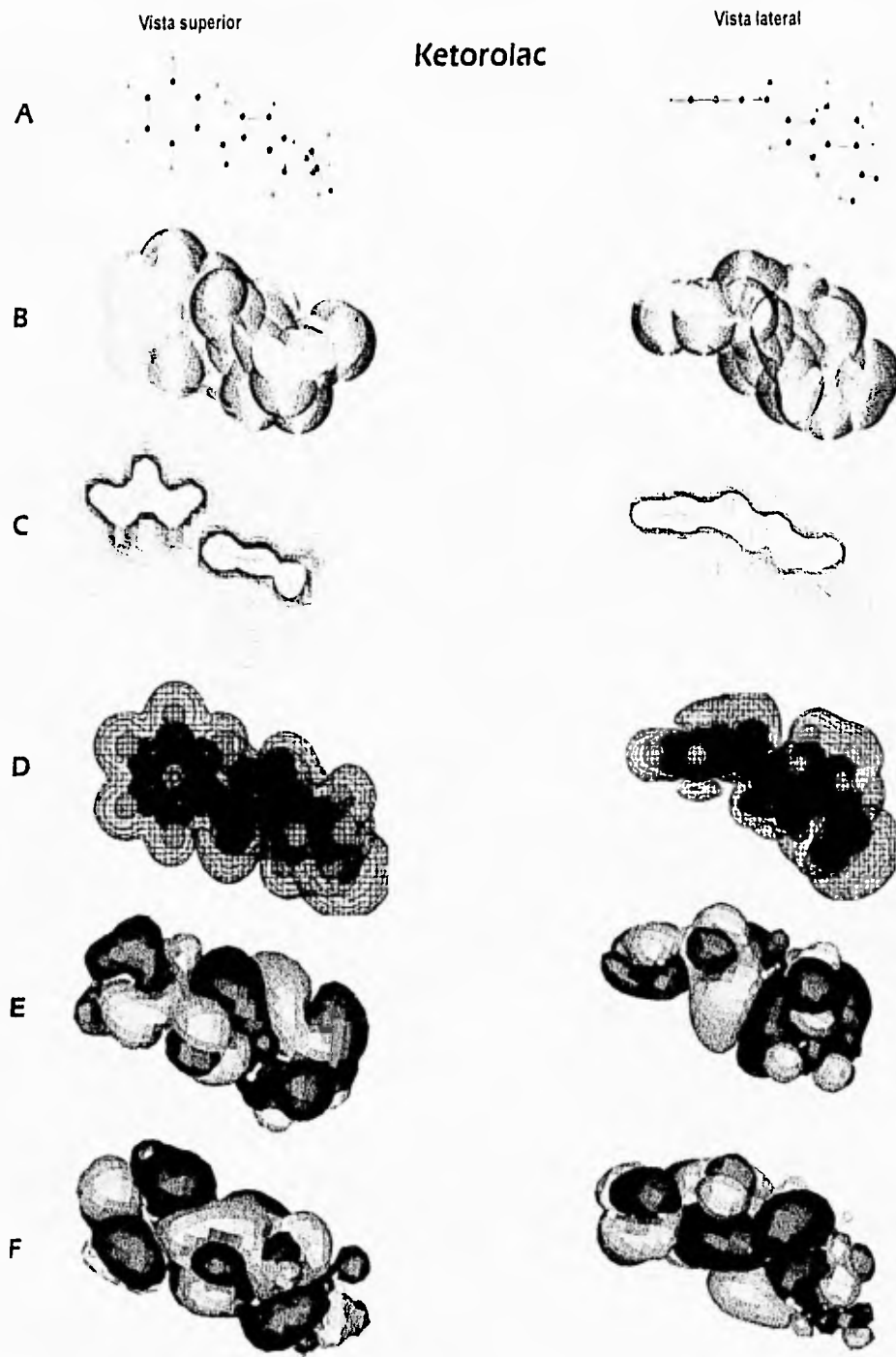


Fig. 14. Gráfica del ketorolac, con los siguientes resultados basados con el método semiempírico AM1 los cuales se indican a continuación: A) Vector correspondientes al dipolo; B) Densidad electrónica; C) Potencial electrostático visto en dos dimensiones; D) Potencial electrostático tridimensional; E) Orbital de frontera más alto ocupado y F) Orbital de frontera más bajo no ocupado.

## 14. DISCUSION.

Es importante recalcar que no existen teorías, hipótesis o datos satisfactorios acerca del mecanismo de acción de los analgésicos estudiados. Asimismo es notoria la ausencia de datos mecánico-cuánticos sobre acetaminofén, ibuprofén, naproxén, tolmetin y ketorolac. Sin embargo, para la aspirina se ha reportado a partir de estos datos teóricos una clara relación estructura-actividad entre las acciones analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas de los ácidos orto-hidroxibenzoico y di-orto-hidroxibenzoico (Burger 1960; Clarke y cols. 1958; Leightowlerand y Rylance 1963; Reid y cols. 1951). Así los ácidos benzoico, meta y para-hidrobenzoico son inactivos. Sin embargo, la metilación y la acetilación del ácido salicílico los convierte en compuestos activos. Se ha postulado en este sentido que se requiere una forma aniónica para la actividad antiinflamatoria, lo cual correlaciona bien con los valores de CNDO (método semiempírico anterior a PM3 y AM1), así como con el HOMO y el momento dipolar del anión. El hecho de que el ácido benzoico y los benzodioxilicos sean inactivos como analgésicos permite postular que el grupo hidroxilo le confiere la actividad biológica.

Por otro lado, aunque ambos métodos dieron curvas de valores paralelas, el calor de formación y la energía total fueron mayores con el AM1. Llama la atención una relación inversa entre el peso molecular y la energía total de los analgésicos, por ejemplo: a mayor peso molecular menor energía de formación. Puesto que las diferencias en peso molecular no son muy grandes, se puede inferir que las moléculas de mayor peso son más estables o menos reactivas. Curiosamente el menor calor de formación fue para el ácido acetilsalicílico y el mayor para ketorolac (con AM1), el compuesto de mayor eficacia. En general nuestros datos concuerdan con los de Umeyama (1974) y Catalán y Fernández-Alonso (1975).

La energía del HOMO de los dos compuestos menos potentes, acetaminofén e ibuprofén son los menores del orden de ocho Kcal/mol mientras que los de mayor eficacia terapéutica muestran valores similares al del ácido acetilsalicílico.



Todo lo anterior apunta hacia la posibilidad de una correlación entre los parámetros termodinámicos y la actividad terapéutica. Sin embargo, un análisis más detallado muestra a los potenciales electrostáticos, a la densidad electrónica y el momento dipolar con más probabilidad como para predecir un efecto de interacción de superficie de la molécula que explique su acción analgésica. Así se observa que la superficie de los potenciales electrostáticos se agranda con el incremento de grupos hidroxilo, dando como resultado una superficie positivas por un lado y una negativa por el otro. Asimismo, se ve que la dirección del momento dipolar converge hacia afuera del anillo bencénico pero sobre los grupos funcionales agregados.

Existe la hipótesis de que las moléculas estudiadas disminuyen las interacciones adhesivas requeridas para la acumulación de leucocitos en los sitios inflamados (Cronstein y Weismann 1995), lo anterior puede deberse a las cargas intensas desplegadas en ambos lados de los analgésicos y su eficacia al relacionarse con el área que ocupan y su intensidad orientada por el momento dipolar. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede tener esta misma razón, en este contexto la aspirina es mucho más activa que la indometacina y el ibuprofén (Vane 1971).

Por otra parte, aunque se conoce que el ácido acetilsalicílico actúa inhibiendo la transmisión nerviosa en las sinapsis colinérgicas (Sutherland 1970), lo cual concuerda con su bipolaridad manifiesta producida por los potenciales electrostáticos evidenciados en esta tesis, no se puede descartar que concomitantemente la acción analgésica de la aspirina y sus derivados podría deberse además a la inhibición de la síntesis o liberación de sustancias algogénas.

La hidrofiliidad y la hidrólisis de los salicatos y sustancias afines son factores que contribuyen a su eficacia terapéutica (Edwards 1951, 1952). Así es bien sabido que la disociación y la ionización de ácidos y bases son mucho más polares que los compuestos neutrales debido a sus cargas positivas o negativas. Cuando observamos los resultados HOMO-LUMO de los compuestos estudiados se nota una diferencia muy pequeña de energía entre estos orbitales. Normalmente esta diferencia se define como potencial de ionización, es decir, la energía necesaria

para que "salte" un electrón del orbital ocupado más alto (HOMO), hacia el más bajo no ocupado (LUMO) es justamente la diferencia de energía de estos dos orbitales. Así los compuestos más ionizables de acuerdo con los resultados son: ácido acetilsalicílico, naproxén, tolmetin, y ketorolac, mientras que el acetaminofén e ibuprofén parecen ser menos susceptibles a la ionización por la gran diferencia de energía entre HOMO-LUMO. Lo anterior se refleja en la eficacia y la farmacocinética de estos compuestos. Por el contrario la afinidad electrónica, es decir, la energía para regresar un electrón del LUMO<sup>-</sup> hacia el HOMO<sup>+</sup> es pequeña para los compuestos con poca diferencia entre la energía HOMO-LUMO.

## **15. CONCLUSIONES.**

Con esta investigación se da a conocer la importancia que tiene la química computacional para el análisis teórico de la estructura de los compuestos aquí estudiados, se obtuvieron los calores de formación, momentos dipolares y potenciales electrostáticos por medio del modelado molecular. Y se demuestra que por medio del modelado molecular por computadora que este tipo de análisis se puede lograr de una manera más fácil y rápida, restando sólo hacer las comparaciones con resultados comprobados experimentalmente, ya que los valores obtenidos en este estudio son de tipo empírico.

Esta es la primera parte de una investigación amplia de este tema, dado que se tienen que realizar más análisis moleculares con los cuales se podrán obtener datos y resultados que antes o actualmente no existían.

También se da a demostrar que la química computacional es una nueva área que como anteriormente se expuso es inexplorada, y poco a poco hoy en día comienza a tener un gran auge para su empleo.

Se concluye que los resultados de la presente tesis muestran que los parámetros físico-químicos y mecánico-cuánticos obtenidos por los métodos de la química computacional permiten postular una relación estructura-actividad biológica. Asimismo se da a conocer que la computadora como herramienta de trabajo se le puede dar una mayor aplicación en este caso enfocado a la investigación científica.

**16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

**(Anónimo, 1976)** Symposium on paracetamol and the liver -overdosage and its management. J Int Med Res (1976); 4 (suppl): 149-54

**(Anónimo, 1981)** Symposium on analgesics. Archives of internal medicine, (1981); 141 (special issue): 271-406

**Asociación Dental Americana:** Terapéutica odontológica aceptada, 39ª edición. Edit. Panamericana. México, D.F. pp. 198-214, 1991

**Beaver WT:** Mild analgesics: a review of their clinical pharmacology. Am J Med Sc (1965); 250: 577-604

**Behbehani MM:** Physiology and mechanisms of pain. En: Parker M, Shapiro M. Critical care. State of the art. Society of crytical care medicine. (1995); 55-90

**Black RG, Hendler NH, Song DM, John W:** The clinical management of chronic pain. (1982); pp. 211-24

**Bloomfield SS, Mitchell J, Cissell GB, Barden TP, Yee JP:** Ketorolac versus aspirin for postpartum uterine pain. Pharm (1982); 6: 247-52

**Bowman WC, Rand MJ:** Farmacología, bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. 2ª edición. Edit. Nueva Editorial Interamericana. México, D.F. pp. 13.15, 16.1-.3, 16.6-.8, 16.13, 16.16-.20, 1991

**Burger A:** Medicinal Chemistry, Interscience Publishers. New York, 1960.

**Catalán J, Fernández-Alonso JI:** A theoretical study of the stereochemistry of the intramolecular hydrogen bond of salicylic acid. J Mol Struc (1975); 27: 59-65

**Clark WG, Brater DC, Johnson AR:** Goth Farmacología clínica. 12ª edición. Edit. Medica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. pp. 295, 297-99, 301, 303, 1991

**Clarke EN, Clarke CN, Mosher RE:** Am J Med Sci (1958), 235: 7

**Cochran W:** The crystal and molecular structure of Salicylic Acid. Acta Cryst (1953); 6: 260-68

**Colburn WA:** Pharmacokinetic/pharmadynamic modelling: What is it?. J Pharmacokinetic Biopharm (1987); 15: 545-53

**Cooper SA:** The relative efficacy of ibuprofen in dental pain. Compendium of continuing education in dentistry (1986); 7: 578-97

**Cooper SA, Breen JF, Giuliani RL:** Replicate studies comparing the relative efficacies of aspirin and indoprofen in oral surgery outpatients. J Clin Pharm (1977); 19: 151-9

**Cooper, SA, Breen, JF, Giuliani, RL:** The relative efficacy of indoprofen compared with opioid-analgesic combinations. J Oral Surg (1981); 39: 21-5

**Cooper SA, Engel J, Ladou M, Precheur H, Rosenheck A, Rauch, D:** Analgesic efficacy of an ibuprofen-codeine combination. Pharm (1982); 2: 162-7

**Cooper, SA, Needle SE, Kruger GO:** Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. J Oral Surg (1979); 35: 898-903

**Cronstein BN, Weismann G:** Targets for antiinflammatory drugs. Ann Rev Pharmacol Toxicol (1995); 35: 449-62

**Dahlström BE, Paalzow LK, Segre G, Agree AJ:** Relation between morphine pharmacokinetics and analgesia. J Pharm Bio (1978); 6: 41-53

**Dearing A:** Computer-aided Molecular Modelling: Research Study or Research Tool. J Computer-Aided Molecular Design (1988); 2: 179-189

**Domer F:** Characterization of the analgesic activity of ketorolac in mice. Eur J Pharmacol (1990); 177: 127-135

**Edwards LJ:** The dissolution and diffusion of aspirin in aqueous media. Trans Faraday Soc (1951); 47: 1191-1210

**Edwards LJ:** The hydrolysis of aspirin. Part 2. Trans Faraday Soc (1952); 48: 696-99

**Forbes JA, Butterworth GA, Burchfield WH, Beaver, AT:** Evaluation of ketorolac, aspirin and acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. Pharm (1990); 10: 77-93

**Goodman AG:** Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª edición. Edit. Panamericana. México, D.F. pp. 630-8, 641-3, 649-50, 1991

**Goth A, Vesell ES:** Farmacología médica, principios y conceptos. 11ª edición. Ediciones Doyma. pp. 295, 346; 1984

**Gund P, Barry DC, Blaney JM, Cohen NC:** Guidelines for Publications in Molecular Modelings Related to Medicinal Chemistry. J Med Chem (1988); 31: 2230-34.

**Halpin TJ, Holtzhaver JF, Campbell RJ, Hall LT, Correa-Villaseñor A, Lanese R, Rice J, Hurwitz ES:** Reye's syndrome and medication use. J Am Med Assoc (1982); 248: 687-95

**Hanjaj J, Sharp J, Popert AJ:** A method for testing analgesics in rheumatoid arthritis using a sequential procedure. Annals of the Rheumatoid Diseases (1959); 18: 189-205

**Katz N, Ferrante FM:** Nociception: Ferrante FM, VadeBoncouer TR. Postoperative pain management. Churchill Livingstone (1993); 17-67

**Leightowlerand JE, Rylance HJ:** J Pharm Pharmacol (1963), 15: 633

- López M, Waterbury LD, Michel A, Seavey W, Yee J:** Lack of addictive potential of ketorolac tromethamine. *Pharmacologist* (1987); 29: 136
- Neidle EA, Yagiela JA:** Pharmacology and therapeutics for dentistry. 3th edition. The C.V. Mosby Company. pp. 293-309, 1989
- O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, Pemberton D:** Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* (1987); 41: 556-61
- Ortiz RR:** Farmacología Odontológica. Tesina. pp. 73-91, 1993
- Pardo EG, Rodríguez R:** Reversal by acetylsalicylic acid of pain induced functional impairment. *Life Sc* (1966); 5: 775-81
- Pardo EG, Rodríguez R:** The use of pain induced functional impairment for assessing analgesic action. In: Lim, RKS, Armstrong D, Pardo EG (eds) *Pharmacology of Pain* Pergamon Press, Oxford, (1967); pp. 101-11
- Pareja JC, Becerril CB:** Principios Farmacológicos en odontología. Tesis. pp 5-26, 1979
- Pelz, J.** Zur Geschichte der Acetylsalicylsäure-Synthese *Pharmazie* (1989); 41, 733-4
- Pharmacopela British:** Vol. I. pp. 54, 176, 349-50, 437, 442-3; 1993
- Química Hoechst:** Actualización en investigación de analgésicos no narcóticos. Resúmenes, Fiuggi, Italia, pp. 5, Octubre 2-3, 1992.
- Ramírez-Guerrero A:** Mecanismos fisiopatológicos del dolor. *Anest Méx* (1995); 3, 172-6
- Rauk PN, Laifer SA:** The prostaglandin synthesis inhibitor ketorolac block ritodrine-stimulated production of prostaglandin F<sub>2a</sub> in pregnant sheep. *Obstet Gynecol* (1993); 81: 323-6
- Reid J, Watson RD, Cochran JB, Sproull DH:** *Brit Med J* (1951), 2: 321
- Revista del Colegio Nacional de Cirujanos Dentistas:** Vol. 1 No. 2 Octubre-Noviembre, México, D.F., pp. 14-6, 1994.
- Rooks WH, Tomolonis AJ, Maloney PJ, Wallach MB, Shuler ME:** The analgesic and anti-inflammatory profile of (+)-5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo(1,2a)pyrrole-1-carboxylic acid (RS-37619). *Agents Actions* (1982); 12: 684-90
- Rosenstein ES:** Diccionario de especialidades odontológicas. 4ª edición. pp. 1-60, 1990.
- Rumack BH, Matthew H:** Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* (1975); 55: 871-6
- Settipane GA:** Aspirin and allergic disease: a review. *Am J Med* (June 14, 1983); pp. 102
- Shibasaki J, Konishi R, Kitasaki T, Koizumi T:** Relationship between blood levels and analgesic effects of acetaminophen in mice. *Chem Pharm Bull (Tokio)* (1979); 27: 129-38

Skjelbred P, Album B, Løkken P: Acetylsalicylic acid vs. paracetamol: effects on post-operative course. Eur J Clin Pharm (1977); 12: 257-64

Smith CD, Reynard AM: Farmacología. 1ª edición. Editorial Médica Panamericana, S.A. pp. 410, 420, 490 y 502, 1993.

Sosnowski M, Lebrun P, Fodderie L: Receptors, neuropathways and mechanisms. Anest clin Noth Am (1992); 10: 211-28

Stanski DR, Cherry C, Bradley R, Sarnquist FH, Yee JP: Efficacy and safety of single doses of intramuscular ketorolac trometamine compared with meperidine for postoperative pain. Pharmacotherapy (1990); 10: 40-4

Sundaralingam M, Jensen LH: Refinement of the Structure of Salicylic Acid. Acta Cryst (1965); 18, 1053-8

Sutherland VC: A synopsis of Pharmacology Sounders. WB Co. Philadelphia (1970)

Tainter ML, Ferris AJ: Aspirin in modern therapy: a review. New York, Bayer Co., Division of Sterling Drug Inc., (1969).

Umeyama H: A molecular orbital study on the solvolysis of aspirin derivatives and acyl- $\alpha$ -chymotrypsin. Chem Pharm Bull (Tokio) (1974); 22: 2518-29

Uphouse LA, Welch SP, Ward CR, Ellis EF, Embrey JR: Antinociceptive activity of intrathecal ketorolac is blocked by the kappa-opioid receptor antagonist, non-binaltorphimine. Eur J Pharmacol (1993); 242: 53-8

Vane JR: Inhibition of the prostaglandins synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature (1971), 231: 232-5

Yee JP, Koshiver JV, Allbon C, Brown CR: Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after major surgery. Pharmacotherapy (1986); 6: 253-61

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## 17. GLOSARIO.

**AM1.** Austin Model 1, es un método para cálculos químicos. Forma parte de uno de los métodos MOPAC (Stewart 1990); es una mejora del método MNDO. Util para las moléculas orgánicas que contienen elementos desde las columnas 1 y 2 de la Tabla Periódica de los Elementos, pero no para metales de transición. Con este método se pueden calcular las propiedades electrónicas, optimización geométrica, energía total y calor de formación.

**ATOMOS DE COLOR AZUL:** Carbono

**ATOMOS DE COLOR GRIS:** Hidrógeno

**ATOMOS DE COLOR ROJO:** Oxígeno

**ATOMOS DE COLOR VIOLETA:** Nitrógeno

**GRADIENTE RMS.** El gradiente de energía total es calculada como un valor de la raíz media cuadrada. El gradiente es el rango de carga (primera derivada) del total de energía con respecto al desplazamiento de cada átomo en las direcciones X, Y, y Z. Las unidades de medición son Kcal/mol amgström.

**LOG.** Es un archivo que contiene los resultados de cálculos químicos y comentarios.

**HOMO.** Orbital molecular más alto ocupado. Este es usado como un punto de referencia para describir la posición de cualquier orbital molecular como en o debajo de este orbital.

**LUMO.** Orbital molecular más bajo no ocupado. Este es usado como un punto de referencia para describir la posición del cualquier orbital molecular como en o anterior de este orbital.

**MECANICA CUANTICA.** La teoría de que la energía es absorbida o radiada en pequeñas proporciones discretas, es conocida con el nombre de quantum. Una consecuencia de estos es que



los electrones viajan en un número limitado de orbitales alrededor del núcleo atómico, y que cada orbital es caracterizado por una energía específica. Moviendo electrones se tienen las propiedades de partículas y ondas. La ecuación Schrödinger y sus derivadas describe completamente el comportamiento de los electrones y su núcleo, y también el comportamiento de los compuestos químicos.

**MECANICA MOLECULAR.** Esta constituida de varios métodos para calcular el potencial de energía de sistemas moleculares como una función de las coordenadas para su núcleo atómico.

**METODO SEMIEMPIRICO.** Es un tipo de mecanismo cuántico de cálculo químico que usa parámetros derivados de experimentos para simplificar el proceso de cálculo.

**MM+.** Es el método general más usado para cálculos de mecánica molecular desarrollado para moléculas orgánicas.

**OPTIMIZACION GEOMETRICA.** Es un cálculo, que utilizando ya sea una mecánica molecular o un método semiempírico, sirve para encontrar un mínimo de energía (estable) en la configuración de un sistema molecular. El cálculo ajusta las coordenadas atómica en pasos para encontrar la configuración en que las fuerzas netas en cada átomo son reducidas a cero.

**ORBITAL.** Los orbitales atómicos describen a los electrones en los átomos. Los orbitales moleculares son derivados de una combinación lineal de orbitales atómicos.

**PM3.** Es una reparametrización del método AM1.

**POTENCIAL ELECTROSTATICO.** Es la energía potencial que corresponde a cada punto en el espacio que surge de una distribución de átomos con carga.