

IMPORTANCIA DE LA PRESCRIPCIÓN DE AINES EN ODONTOLOGÍA

IMPORTANCE OF PRESCRIBING NSAID IN DENTISTRY

Julián Castaño Urrego¹, Alejandra Rendón Montoya²,

Resumen

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son medicamentos empleados para el tratamiento del dolor, fiebre e inflamación(1), pueden ser prescritos por médicos y odontólogos, sin embargo al encontrarse dentro de la clasificación OTC o medicamentos de venta libre(2), existe una incidencia importante de automedicación en la población. Teniendo en cuenta que los AINEs como cualquier otro medicamento presentan eventos adversos asociados a su uso y contraindicación en algunos pacientes(3), pueden llegar a ser inseguros; es importante que los profesionales tengan amplio conocimiento de los parámetros como contraindicaciones, efectos adversos, interacciones con otros medicamentos al momento de la prescripción para así evitar resultados adversos. Con la presente revisión se pretende presentar los conceptos básicos de los AINEs con el fin de evidenciar la importancia de su uso y prescripción de forma racional, enfocado principalmente al servicio de odontología. **Conclusión:** En el área odontológica la incidencia de uso de AINEs es muy alta, debido a la efectividad del manejo del dolor, estos medicamentos pueden ser seguros como inseguros, propio de su uso racional, en donde parámetros como dosis, frecuencia, vía de administración, conocimiento de interacciones y efectos adversos entre otros, pueden llevar a un tratamiento exitoso o comprometer la salud del paciente.

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are drugs used for the treatment of pain, fever and inflammation(1); they may be prescribed by doctors and dentists, however, being within the OTC or over-the-counter classification(2), there is a significant incidence of self-medication in the population. Considering that NSAIDs, like any other drug, present adverse events associated with their use and contraindication in some patients, they can become

¹ Estudiante Química Farmacéutica, Universidad CES
Correspondencia: Castano.julian@uces.edu.co

² Msc. Epidemiología, Química Farmacéutica, Clínica CES

unsafe; it is important that professionals have extensive knowledge of parameters such as contraindications, adverse effects, interactions with other drugs at the time of prescribing in order to avoid adverse outcomes. The purpose of this review is to present the basic concepts of NSAIDs in order to demonstrate the importance of their rational use and prescription, focused mainly on the dental service. Conclusion: In the dental area the incidence of use of NSAIDs is very high, due to the effectiveness of pain management, these drugs can be safe as unsafe, proper of their rational use, where parameters such as dose, frequency, route of administration, knowledge of interactions and adverse effects among others, can lead to a successful treatment or compromise the health of the patient.

Palabras claves

AINEs, prescripción, odontología, efectos adversos, inflamación.

Introducción

Los AINEs son los medicamentos con mayor incidencia de prescripción en la población para el tratamiento del dolor, la inflamación y fiebre(4,5); esto debido a su categoría de OTC u medicamentos de venta libre, adicional a esto son ampliamente usados en el área de odontología, como profilaxis y para el manejo del dolor asociado a procedimientos mayores y menores.

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) estos fármacos son una alternativa para el manejo y control del dolor bastante frecuente, esto se puede evidenciar por la “Escala analgésica de la OMS”(6) donde se muestra el posicionamiento de los AINEs como terapia farmacológica preferente. En odontología son ampliamente utilizados con múltiples fines(7), además, no solo se emplean los antiinflamatorios AINEs, también es de mucha prevalencia el uso de opioides, opioides en combinación con AINEs, entre otros(6).

Según la bibliografía(8) los AINEs ocupan el segundo lugar de medicamentos prescritos con mayor frecuencia por los odontólogos, pero dicha prescripción varía entre los mismos, esto demuestra que la incidencia de uso de estos medicamentos es muy alta en todo el mundo, los resultados evidencian que el Ibuprofeno fue el medicamento con más frecuencia de prescripción, seguido de Naproxeno, Acetaminofén, Nimesulida, Etodolac y ketoprofeno, otros AINEs también fueron prescritos en una tasa más baja(9).

Actualmente la dosis y la frecuencia de la administración de AINEs y de muchos otros medicamentos son culpables de la aparición de efectos adversos(10,11), que pueden ser variar de leves a graves, incluso pueden llevar a la muerte. Adicional a esto, como todo fármaco puede presentar diversos tipos de interacciones que pueden ser de tipo medicamento-medicamento las cuales se clasifican en farmacocinéticas que se conoce como lo que el organismo le hace al fármaco y farmacodinámicas que se refiere a lo que el fármaco le hace al organismo y/o medicamento-alimento que puede corresponder a la influencia del fármaco sobre el alimento o aprovechamiento de nutrientes y/o la influencia del alimento o nutriente sobre el fármaco.

El mecanismo de acción de los AINEs(12) consiste en la inhibición de la enzima COX (ciclooxigenasa) encargada de sintetizar prostaglandinas a través de la oxidación del ácido araquidónico(13); por tanto, su acción analgésica se basa en el bloqueo de prostaglandinas y de células inflamatorias, sin embargo, a través de mecanismos similares presentados en el artículo, los AINEs pueden generar eventos adversos e incluso llegar a ser tóxicos si no se emplean de la manera adecuada(14,15).

Como ya se ha mencionado los AINEs están ampliamente documentados, donde se conoce toda su farmacología, incidencia de uso y en especial sus efectos adversos(16), los cuales son comunes en la población que emplea AINEs ya sean prescritos o no. Un efecto adverso muy común de los AINEs, el cual se explicará más adelante son las hemorragias digestivas, las cuales en pacientes de 65 años con un uso inadecuado de estos pueden presentarse con una alta frecuencia(17). Debido a los parámetros ya mencionados se han generado guías no solo para el área odontológica, si no también médica con el fin de garantizar la seguridad del paciente y el correcto uso racional de los medicamentos. Actualmente en el área odontológica se conocen guías de prescripción como la guía de la buena prescripción de la OMS(18) las cuales direccionan a una correcta prescripción generando así seguridad y eficacia, cabe resaltar que en Colombia no se conocen parámetros o métodos de prescripción de AINEs en el área odontológica.

Metodología

Se realizó una revisión de artículos científicos publicados entre el año de 1997 y 2017; donde se describiera las generalidades de los AINEs y su prescripción en el área odontológica, con

el fin de conocer la farmacocinética y la farmacodinamia, y así dar a conocer la importancia de la prescripción de AINEs, teniendo en cuenta cuáles son los beneficios y perjuicios que puede proporcionar el uso de estos sin prescripción médica o de forma irracional. La búsqueda se realizó en las bases de datos: Pubmed, Science direct, Scielo, Sevier por medio de las siguientes palabras en inglés y español: NSAID, prescription, dentistry, pain.

Generalidades

En el área odontológica se realizan procedimientos de complejidad mayor o menor, estos usualmente causan dolor que puede ser incómodo para el paciente, dicho dolor se puede manejar por medio de la prescripción y empleo de antiinflamatorios como los AINEs, los cuales según la OMS (Organización Mundial de la Salud) tienen efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos(19), por ende, están indicados en el manejo de la inflamación y dolor.

Los AINEs se prescriben en odontología para el tratamiento de traumas y manejo del dolor(15), pueden ser empleados como fármacos profilácticos o curativos en procesos odontológicos(20), Además, suelen usarse como terapia inicial en dolor musculoesquelético de leve a moderado. El dolor dental es muy común en los pacientes, ya sea por procedimientos odontológicos o por alguna consulta general del paciente, para el manejo de dicho dolor, la terapia farmacológica preferida en muchos casos son los AINEs(21), los cuales con un adecuado uso suelen ser muy efectivos y seguros. Sin embargo cabe destacar que estos medicamentos tienen un efecto máximo(6), esto quiere decir que el aumento de la dosis no representa una mejora terapéutica si no, una mayor probabilidad de presentar los efectos adversos medicamentosos, principalmente gastrointestinales, renales y cardiovasculares, por lo cual no es recomendado incrementar las dosis máximas especificadas.

Existen diferentes formas farmacéuticas de estos fármacos tales como: tabletas, cremas, gotas, soluciones inyectables entre otros, sin importar su presentación y forma, estos fármacos generalmente suelen ser seguros con un adecuado uso, pero pueden generar daños en el paciente y efectos no deseados si no se emplean de la manera adecuada, es por esto que es importante tener en cuenta al momento de su uso parámetros como: dosis, vía de administración, frecuencia, contraindicaciones, precauciones, mecanismo de acción,

interacciones, eventos y efectos adversos, para así evitar efectos no deseados. Cabe destacar que un conocimiento actualizado, claro y preciso de los medicamentos y de todos sus parámetros llevan a un uso racional y un correcto tratamiento farmacológico(22).

Actualmente se han descrito una serie de efectos adversos de los AINEs(23,24) los cuales hay que tener en cuenta a la hora de su uso. Recientemente se publicó un comunicado de la FDA (Food and Drug Administration) en el cual se muestra el riesgo que tienen estos medicamentos de aumentar la probabilidad de presentar ataques cardíacos y derrames cerebrales(24). Esto evidencia el cuidado que se debe de tener con estos medicamentos, y más aún por su fácil acceso al ser de venta libre.

1. Farmacocinética

Los AINEs son un grupo muy amplio de medicamentos, en la tabla 1 se lista los AINEs de mayor uso en odontología, en donde se observa su farmacocinética. El ibuprofeno es ampliamente utilizado en el tratamiento de traumas postoperatorios, como manejo del dolor, además de ser uno de los medicamentos con menos efectos adversos frente a otro grupo de medicamentos como los opioides por ejemplo (25).

Tabla 1.

Farmacocinética de los AINEs						
Medicamento	Vía de administración	Unión a proteínas	Metabolismo	Excreción	Biodisponibilidad	Vida media
Naproxeno (26)	Oral, parenteral, tópico, gotas	99 %	Hepático	Renal	95 %	12 horas
Ibuprofeno (25)	Oral, intravenoso, tópico, gotas	99%	Hepático	Renal	49 – 73 %	1.8 a 2 horas
Celecoxib (27)	Oral	97 %	Hepático	Renal y biliar	No se conoce completamente	11 horas
Nimesulida (28)	Oral	99 %	Hepático	Renal y biliar	54-64%	12 horas
Diclofenaco (29)	Oral, intravenoso, intramuscular tópico, gotas	99%	Hepático	Renal y biliar	99%	2 horas

La tabla 1 muestra los AINEs más empleados comúnmente en odontología con su farmacocinética

2. Farmacodinamia

2.1 Mecanismo de acción

Es importante conocer el mecanismo de acción de los AINEs ya que permite comprender, su acción farmacológica, el origen de los efectos adversos y la relevancia e importancia de estos al momento de prescribirlos o consumirlos para evitar efectos no deseados. Los AINEs tienen como mecanismo de acción la inhibición de la enzima COX (Ciclo-oxigenasa) de la cual se conocen dos isoformas COX-1 y COX-2, encargadas de sintetizar prostaglandinas a través de la oxidación del ácido araquidónico(30). La COX-1 se expresa de forma constitutiva, es decir de forma constante en la mayoría de los tejidos, esta isoforma es esencial para la homeostasis del estado fisiológico normal de muchos tejidos(31), en los cuales se incluyen la protección de la mucosa gastrointestinal; control de flujo sanguíneo renal; respuestas autoinmunes, entre otros(32). La COX-2 se expresa en una cantidad menor de tejidos que secretan prostaciclina que tiene como función principal evitar la agregación plaquetaria y también es un vasodilatador eficaz, la COX-2 es inducida en la inflamación por estímulos como: citocinas, endotoxinas, entre otros que contribuyen a la respuesta inflamatoria(32). El efecto analgésico de los AINEs se muestra en el bloqueo de la producción de prostaglandinas por medio de las COX, permitiendo la inhibición central del dolor.

3.2 Indicaciones

Estos medicamentos al ser de venta libre(2) han sido empleados desde algún tiempo con múltiples usos (tabla 2), uno de los más comunes es la inflamación y dolor, su efectividad está probada por su constante uso y con bajos efectos adversos respecto a otros grupos de medicamentos(22). Existen diferentes formas farmacéuticas de los AINEs como: tabletas, cremas, gotas, inyecciones, entre otros, lo cual indica que pueden ser empleados para cualquier tipo de pacientes.

Tabla 2.

Indicaciones de los AINEs
• Antipirético • Múltiples dolores que van desde leve a moderado • Inflamación • Dolor e inflamación postoperatorio • Osteoartritis y artritis reumatoide • Cólicos renales y biliares

La tabla 2 muestra las indicaciones de los AINEs más comunes a nivel general.

3.3 Efectos adversos

Los AINEs como todo fármaco pueden generar efectos no deseados en el paciente que varían de leves a tóxicos(33), estos se pueden ver desencadenados por múltiples factores como: prescripción errónea, falta de conocimiento del medicamento, la condición de cada paciente (estado fisiopatológico, peso, edad, sexo, genética etc.), interacciones farmacológicas(34). Los efectos adversos que pueden ocasionar estos medicamentos son: renocardiovasculares, gastrointestinales, relacionados con la presión arterial, entre muchos otros (13).

Los efectos adversos **renocardiovasculares** están dados por la inhibición de la COX-1, ya que algunas funciones de esta isoforma son dilatación y perfusión renal llevadas a cabo por prostaglandinas (vasodilatadores y anti plaquetarios) y tromboxanos (vasoconstrictores y promotores de la agregación plaquetaria), TXA₂, PGE₂ y PGD₂, estas prostaglandinas son producidas por la COX-1, además por medio de prostaglandinas PGE₂ y PGF₂α median efectos diuréticos y natriuréticos, mientras que PGE₂ y PGI₂ antagonizan la acción de la hormona antidiurética(35). Estas prostaglandinas constituyen un mecanismo autorregulador ante la presencia de la disminución de la perfusión renal, como en la insuficiencia cardiaca. Al verse inhibidos estos mecanismos se tiene como consecuencia disminución en la perfusión renal, vasoconstricción y en ciertas condiciones puede generar insuficiencia renal(36).

Otro efecto adverso a nivel renal proporcionado por los AINEs es la hipercalemia, ya que los AINEs disminuyen la intensidad de liberación de renina mediado por prostaglandinas, reduciendo formación de aldosterona, generando una disminución en la excreción de potasio

(K⁺)(36). Además, los efectos natriuréticos y diuréticos de las prostaglandinas impedidos por los AINEs pueden aumentar la reabsorción de sodio y agua en el túbulo renal provocando problemas renales y asociados a la presión arterial.

Los efectos adversos a nivel **cardiovascular** se dan por una alteración en el equilibrio entre prostaglandinas y tromboxanos(24). Las prostaglandinas actúan como agentes vasodilatadores y antiplaquetarios, mientras que los tromboxanos actúan como vasoconstrictores y promotores de la agregación plaquetaria(37,38). Por lo tanto, al inhibirse la producción de prostaglandinas, se ve incrementado el efecto de los tromboxanos generando efectos vasoconstrictores y promoviendo la formación de trombos(39,40).

La inhibición de la COX por parte de los AINEs puede traer consecuencias a nivel de la **presión arterial**(41,42), ya que este al bloquear la COX consecuentemente lleva a una inhibición de prostaglandinas como PGI₂, como la PGE₂ las cuales tienen funciones vasodilatadoras importantes en el sistema renal(43), además de la inhibición de absorción renal de sal y agua inducida por la hormona antidiurética, estos mecanismos de inhibición generan efectos de retención de agua y sales y por ende una vasoconstricción llevando a un aumento de la presión arterial(44).

Los efectos **gastrointestinales** están mediados por una inhibición de la COX-1(34,41), impidiendo la formación de prostaglandinas, las cuales tiene funciones de secreción de mucosa, la secreción activa de bicarbonato, el cual protege contra erosiones y ayuda a mantener el pH, al verse inhibido todo este proceso se tiene como consecuencias efectos vasoconstrictores, úlceras, y producción de hemorragias(45)

Amplia cantidad de medicamentos pueden generar daños **hepáticos**, y la mayoría de las lesiones hepáticas inducidas por AINEs se producen como resultado de una susceptibilidad inusual del paciente individual y no por un efecto citotóxico directo del fármaco. Estas lesiones pueden estar mediadas por factores inmunológicos de hipersensibilidad o alergia a medicamentos sin depender de la dosis(46).

3.4 Interacciones

Los AINEs como muchos otros medicamentos tienen interacciones que se pueden denominar medicamento-medicamento o medicamento-alimento.

3.4.1 Medicamento-medicamento

Como todo fármaco los AINEs tienen múltiples interacciones con diferentes grupos de medicamentos que se deben de tener en cuenta al momento de emplearlos, en la tabla 3 se presentan algunas interacciones medicamentosas de los AINEs

Tabla 3.

Interacciones medicamento – medicamento de los AINEs		
Interacciones de AINEs con	Mecanismo acción	Efecto farmacológico
Antihipertensivos(47) y diuréticos(48)	Inhibición de las prostaglandinas, generando efectos vasoconstrictores, además de alterar la perfusión renal.	Puede causar retención de líquidos, riesgo lesión renal por diferentes mecanismos, puede generar una leve alteración en la presión arterial.
Cardioprotectores(48)	Inhibición de prostaglandinas que tienen función de agregación plaquetaria, promoviendo la formación de coágulos.	Formación de coágulos, disminución de efectos cardioprotectores.
Antidepresivo(48)	Inhibición de las prostaglandinas, generando retención de líquidos, aumentando por ende la presión arterial, además de aumentar el riesgo de hemorragia por la inhibición de la secreción de bicarbonato	Aumento del riesgo de hemorragia y función plaquetaria, hipertensión arterial
Corticosteroides(48)	Potenciación de la inhibición de las prostaglandinas, disminuyendo la secreción de mucosa y bicarbonato, promoviendo la producción de úlceras y hemorragias gástricas	Potencia los daños gastrointestinales graves, úlceras y hemorragias

La tabla 3 muestra las interacciones que pueden tener diferentes grupos de medicamentos con los AINEs y los diferentes efectos farmacológicos que pueden presentar al momento de emplearse estos medicamentos de forma concomitante.

3.4.2 Medicamento-alimento

Los AINEs pueden presentar interacciones al administrarse con alimentos, los cuales se debe de tener cuidado y un conocimiento claro para evitar efectos no deseados (30).

evidencia que el paracetamol puede disminuir su absorción si se toma con el estómago lleno (30), además ciertos AINEs como ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y pueden causar una irritación, problemas gastrointestinales si se toman con el estómago vacío, por eso recomiendan tomarlo con comida o leche (30). Aunque es bien sabido que los medicamentos se deben de tomar con agua para su seguridad, algunos medicamentos recomiendan tomarlos con Coca-Cola, leche para potenciar su efecto, mejorar su absorción, entre otros (30). Un ejemplo de estos es ibuprofeno, que al ingerirlo con Coca-Cola se incrementa su Cmax (concentración máxima), lo que indica una mayor absorción del ibuprofeno (30). Esto indica que, si el ibuprofeno se toma con una frecuencia diaria, debe de reducirse cuando se administre con Coca-Cola.

Guías de prescripción de AINEs en odontología

Actualmente en el área odontológica se conocen guías de prescripción de medicamentos ya sean indicados para el dolor, infección, o su indicación especificada. Una de las guías principales es “Guía de la buena prescripción OMS”(49) la cual está guiada para los profesionales que pueden prescribir. En Escocia existe una guía llamada “Drug prescribing for dentistry”(50) la cual es una guía que brinda información de alta importancia al profesional a tener en cuenta al momento de prescribir. Un documento de procedencia francesa ofrece recomendaciones para realizar una correcta prescripción generando así seguridad y eficacia en el tratamiento el paciente.

Las guías anteriormente mencionadas muestran protocolos, pasos o parámetros que debería de seguir el profesional de la salud antes de recetar un medicamento a un paciente, teniendo información objetiva y actualizada, además de tener un amplio conocimiento en el área farmacológica para así escoger el medicamento indicado para cada tratamiento, teniendo en cuenta factores importantes como la dosis, el tiempo de uso y demás factores que pueden ser desencadenantes de efectos no deseados en el tratamiento que puedan comprometer o empeorar la integridad y la salud del paciente.

En Colombia no se conocen parámetros o métodos de prescripción de AINEs en el área odontológica, no siendo así en el área médica, donde sí existe bibliografía que muestra como es la caracterización de AINEs en el país.

Esto demuestra la carencia de estos parámetros de alta importancia que pueden hacer de la prescripción de medicamentos, una tarea con una mayor posibilidad de errores y de riesgos para el paciente.

Importancia de la prescripción de AINEs

Una vez descrita las generalidades de los AINEs, como es su mecanismo de acción, efectos adversos, interacciones y demás, se evidencia la importancia de este grupo de medicamentos, no solo al momento de prescribirlos sino también al momento de administrarlo, hay que tener un conocimiento claro y actualizado para disminuir en los pacientes la aparición de efectos adversos y seguridad en el tratamiento, creando así credibilidad y calidad en los profesionales de la salud.

En la prescripción de medicamentos se pueden cometer ciertos errores que pueden generar efectos no deseados, afectar la integridad del paciente. El profesional de la salud debe de estar seguro al momento de prescribir, esto puede ser logrado mediante el seguimiento de guías de prescripción ya establecidas, además de un estudio previo y una evaluación correspondiente de cada paciente.

El tema de los efectos adversos con los medicamentos de venta libre especialmente los AINEs ha incrementado exponencialmente evidenciado por toda la bibliografía presentada, es por esto que es importante que las personas conozcan las características (uso, contraindicaciones, tiempo de uso, entre otros) y sus diversos efectos adversos, sus beneficios y además las consecuencias que pueden traer el uso indiscriminado de estos medicamentos, para así evitar efectos no deseados.

Conclusiones

Es importante para los profesionales de la salud tener un conocimiento claro y actualizado a la hora de prescribir, la elección de los medicamentos y sus aspectos relacionados como dosis, tiempo de uso, entre otros, son de alta importancia ya que de estos va a depender la eficacia y la seguridad del tratamiento.

Los AINEs son medicamentos que a nivel mundial han reportado una alta cantidad de efectos adversos ya sea por un uso libre indiscriminado o por una prescripción errónea, es por esto que es importante conocer los medicamentos al momento de usarlos, para evitar resultados

adversos, y garantizar que el tratamiento sea exitoso para la persona a la que se le realizó este proceso.

Referencias

1. Haas DA. An update on analgesics for the management of acute postoperative dental pain. J Can Dent Assoc. 2002;68(8):476–82.
2. González-amayuelas M, Mendibil-crespo I, Gutiérrez-martínez I, Blanco-alonso MA. Automedicación con AINE por los usuarios de dos consultas de. Gac Médica Bilbao [Internet]. 2006;103(2):54–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-4858\(06\)74525-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-4858(06)74525-5)
3. Daci A. World ' s largest Science , Technology & Medicine Open Access book publisher. 2017;(May).
4. Gnjjidic D, Blyth FM, Couteur DG Le, Cumming RG, Mclachlan AJ, Handelsman DJ, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in older people: prescribing patterns according to pain prevalence and adherence to clinical guidelines. Pain. 2014;
5. Becker DE. Drug Allergies and Implications for Dental Practice. 3006(13):188–97.
6. Parte P. Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs). ¿ Dónde estamos y hacia dónde nos dirigimos ? 2007;4:203–12.
7. Update S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. 2015;(January):1–6.
8. Article R, Sepehri G. Dentists ' Prescription Patterns of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs and Antibiotics : A Systematic Review. 2018;12(1993).
9. Heard KJ, Ries NL, Dart RC, Bogdan GM, Zallen RD, Daly F. Overuse of non-prescription analgesics by dental clinic patients. 2008;5:1–5.
10. Becker DE. Pain Management : Part 1 : Managing Acute and Postoperative Dental

Pain. 3006(10):67–79.

11. María J, Ramos F, Guadalupe M, Zaragoza O, Justo J, Paredes R, et al. Analgésicos en odontología : 2014;71(4):171–7.
12. Hargreaves K, Abbott P V. Drugs for pain management in dentistry. 2005;
13. Moore PA, Ziegler KM, Lipman RD, Aminoshariae A, Carrasco-labra A, Mariotti A. Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain. J Am Dent Assoc. 2018;149(4):256–265.e3.
14. Dental P, Randomized PA, Trial P, Daniels SE, Atkinson HC, Stanescu I, et al. Analgesic Efficacy of an Acetaminophen / Ibuprofen Fixed-dose Combination in Moderate to Severe. Clin Ther. 2018;40(10):1765–1776.e5.
15. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and Acetaminophen Tablets for Dental Pain. 2001;3006(01):79–81.
16. KR1 P, , Sah NK2 JA. Prevalence of pharmacotherapy in the department of pediatric dentistry 1. 2010;8(2):190–4.
17. En A, Años MDE, Rausell JR, Tobaruela M, José J, Cánovas G, et al. Gastrointestinal bleeding and potentially inappropriate medication by NSAIDs. 2018;92:1–9.
18. OMS. Guía de la Buena Prescripción. 2003;55–67.
19. Organización Mundial de la Salud. Formulario Modelo de la OMS 2004. Formul Model la OMS 2004 [Internet]. 2004;543. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5422s/4.4.html>
20. Poveda Roda R, Vicente Bagán J, Jiménez Soriano Y, Gallud Romero L. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal Antiinflammatory drugs Med Oral Patol Oral Cir Bucal Antiinflammatory drugs Poveda-Roda RMed Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007;121212:10–8.
21. Article O. Knowledge regarding prescription of drugs among dental students : A descriptive study. 2016;7(1):12–6.
22. Mehlisch DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. J

Am Dent Assoc [Internet]. 2002;133(7):861–71. Available from:
<http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2002.0300>

23. Næsdal J, Brown K. NSAID-Associated Adverse Effects and Acid Control Aids to Prevent Them A Review of Current Treatment Options. 2006;29(2):119–32.
24. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs An Update for Clinicians A Scientific Statement From the American Heart Association. 2007;1634–42.
25. Stomatologia A di. Pain management for dentists: the role of ibuprofen. 2011. 6-145 p.
26. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. Clin Pharmacokinet. 1997;32(4):268–93.
27. Edalat F. NIH Public Access. 2012;40(6):1301–15.
28. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. Clin Pharmacokinet. 1998;35(4):247–74.
29. Davies NM, Andersen KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. Clin Pharmacokinet. 1997;33(3):184–213.
30. Murrell JC, Sciences CV, Bennett D, Ariffin SMZ, Johnston P, Lomas AL, et al. Nonsurgical Management of Osteoarthritis in Dogs. Vet Rec. 2015;38(3):427–30.
31. Dionne RA, Berthold CW. Drugs dentistry. 2001;10(4):315–30.
32. Vane JR. The mechanism of action of anti-inflammatory drugs. Adv eicosanoid Res. 2000;1–23.
33. Faraco MC, Hoffmann I. Salus. 2015;19(1).
34. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2010;24(2):121–32. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691809001589>

35. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* [Internet]. 1984;310(9):563–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6363936>
36. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. 1999;106(5):13S–24S.
37. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007;25(8):913–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2007.03292.x>
38. Fitzgerald GA. Coxibs and Cardiovascular Disease. 2004;1709–11.
39. Pawlosky N. Cardiovascular risk : Are all NSAIDs alike ? 2013;146(2):80–3.
40. Delafontaine P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004;43(4):519–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.043>
41. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents. *Circulation*. 2008;118(18):1894–909.
42. Hogan J. The Assessment and Importance o f Hypertension in the Dental Setting Hypertension Blood pressure Antihypertensive drugs Cardiovascular effects. *Dent Clin NA*. 2012;56(4):731–45.
43. Ruoff GE. The Impact of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Hypertension : Alternative Analgesics for Patients at Risk. 1998;(3).
44. Johnson AG, Nguyen T V, Day RO. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure ? 1994;289–300.

45. Hospital MS, Medicina EP De, Sciences S, Hospital D. The New England Journal of Medicine Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. 2000;
46. Lewis JH. NSAID-Induced Hepatotoxicity. 1998;2(3):543–61.
47. Tomicic M. Interaction between antihypertensives and. 2014;(September 2008).
48. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. Ther Clin Risk Manag. 2015;11:1061–75.
49. HFresle de VThRh. Guía prescripcion OMS. 2002.
50. Prescribing D, Dentistry F, Guidance DC. Clinical Effectiveness Programme SD cep Drug Prescribing For Dentistry Dental Clinical Guidance. 2011;(August).