

## ANTIFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y SU USO EN ODONTOLOGIA: UNA VIEJA COSTUMBRE

Dr. Miguel O. Rodríguez Alfaro\*

Desde la aparición del hombre ha habido una sensación temida, incluso por aquellos más "valientes": la odontalgia o dolor dental, y su abolición por quienes estamos dedicados a esta especialidad siempre ha representado un reto. Una de las herramientas de la terapéutica moderna es el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Desde la antigüedad se han buscado recetas de muy variada índole para su tratamiento, empleándose en algunas civilizaciones el opio o jugo de amapola, el cual era muy usado por los médicos árabes, pero que caería por mucho tiempo en desuso por su alto potencial de dependencia. Es hacia mediados del siglo XIX, tras el seguimiento de muchas investigaciones sobre el poder antipirético de la corteza del sauce que se demuestra la actividad de su principal componente, el ácido salicílico como antiinflamatorio y analgésico, llegando en 1853 a prepararse el ácido acetilsalicílico, por parte del químico Hoffman, quien trabajó para la firma Bayer. Este compuesto empieza a utilizarse como antiinflamatorio y antipirético en 1899, pero pronto se descubrirían también sus propiedades analgésicas, así como sus efectos secundarios adversos, razón por la cual, comprendiendo un poco más el fenómeno inflamatorio se buscan sustancias relacionadas con la "aspirina", y es así que el día de hoy contamos con un gran número de sustancias que se engloban dentro de este grupo de AINES, tan apreciados por unos y maltratados por otros, pero que sin lugar a dudas, ocupan un lugar preponderante en el arsenal terapéutico de nosotros, los odontólogos.

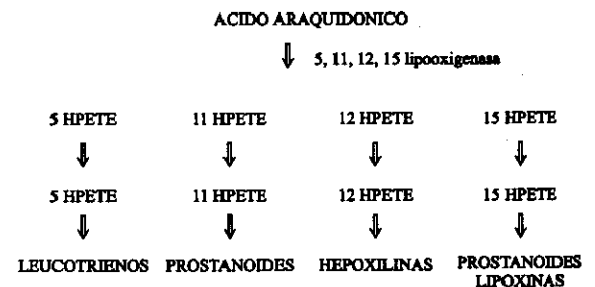
La inflamación: Un proceso orgánico defensivo ¿ Bueno o malo?

La inflamación es un proceso que abarca a cinco grandes componentes: Dolor, calor, rubor, tumor y pérdida de la función. Si nos remitimos a cualquier libro de farmacología leeremos que es un proceso fisiológico defensivo, pero que de salirse del control biológico representa por sí solo un problema. Todo

proceso inflamatorio incluye un daño celular. Obviamente la inflamación tiene agentes desencadenantes o injurias, las cuales pueden ser físicas ( un golpe), químicas (sustancias corrosivas), térmicas (quemaduras), vasculares (isquemia), inmunitarias (asma bronquial o artritis reumatoidea), bacteriológicas ( infecciones), entre otras. La mayor parte de problemas odontológicos nos producen inflamación por toxinas bacterianas, cuando esta no es ocasionada por un trauma quirúrgico.

Después de mucho tiempo de utilizados los AINES, se descubre en 1971 mediante las investigaciones de Vane y colaboradores la acción antiinflamatoria de los AINES, descubriéndose el efecto que tienen estos sobre la biosíntesis de prostaglandinas, y es a partir de esto que se pueden explicar sus reacciones adversas. La inflamación tiene componentes tanto humorales (del que nos ocuparemos) como celulares para comportarse como elemento defensivo, mediante una cascada que parte del ácido araquidónico (proveniente de las membranas celulares dañadas), reacción mediada por ciertas lipocortinas como las fosfolipasas A y C que liberan a este ácido de su sitio de conjugación con los fosfolípidos de la membrana celular, y otras enzimas. Los productos principales de la degradación del AA, son los siguientes : Prostaglandinas y Leucotrienos, mediante los siguientes pasos:

### ACIDO ARAQUIDONICO



HPETEs: Compuestos hidroxiperioxieicosatetraenoicos  
 HETEs: Compuestos hidroxiperioxieicosatetraenoicos reducido

\* Odontólogo graduado de la facultad de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.  
 Ex - Docente de farmacología de la Facultad de Odontología de la U.N.M.S.M. Ex - docente de farmacología de la Facultad de Odontología de la USMP. Docente del Departamento Médico quirúrgico de la Facultad de Odontología de la U.N.M.S.M. Docente permanente de Farmacología del Post - grado de la Sociedad Peruana de Endodoncia

De las sustancias formadas, van a tener mayor importancia fisiológica y fisiopatológica los prostanooides (prostanglandinas y tromboxanos) y los leucotrienos, los cuales se comportan como sustancias mediadoras de procesos alérgicos, como por ejemplo el asma bronquial.

Para la síntesis de prostanglandinas (formando como compuesto intermedio la prostanglandina H<sub>2</sub>) interviene una enzima: la PGG peroxidasa, la cual tiene 2 actividades: actividad peroxidasa y actividad ciclooxigenasa, por lo que se le conoce con este último nombre: La ciclooxigenasa.

Es a partir de la prostanglandina H<sub>2</sub> que se elaboran los principales prostanooides tanto fisiológicos como fisiopatológicos, los cuales son:

**PGE<sub>2</sub>:** Interviene en la vasodilatación inflamatoria, inhibición de la secreción ácida gástrica.

**PGI<sub>2</sub>:** Interviene en la vasodilatación inflamatoria, regulación de la función renal.

**PGD<sub>2</sub>:** Interviene en la vasodilatación inflamatoria, regulación de la función renal.

**TxA<sub>2</sub>:** Interviene en la agregación plaquetaria.

*“Por norma, no se debe extender la terapia por más de 48 a 72 horas (2 a 3 días), puesto que a mayor tiempo de uso de los AINES, mayor riesgo de lesión orgánica en el paciente”.*

Es por esto, que se puede deducir que la inhibición de la síntesis de prostanglandinas traerá como efecto tanto la reducción del proceso inflamatorio como de los procesos citoprotectores principalmente a nivel gástrico y renal, con la consecuente lesión de dichos órganos. dada esta situación, investigaciones posteriores establecieron que existen en el organismo 2 tipos de enzimas ciclooxigenasa: La COX - 1 y la COX -2, cuyas funciones son distintas:

**COX- 1:** Participa en la biosíntesis de prostanglandinas citoprotectoras.

**COX 2:** Y Isoenzima presente en células inflamatorias y del sistema inmune (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) que se encarga solamente de la producción de prostanglandinas pro-inflamatorias, por lo que se concluye que la inhibición selectiva de la enzima COX - 2 reduce la inflamación sin perjuicio para el organismo, y es hacia esta dirección donde apuntaron las investigaciones, generando ya varios compuestos inhibidores COX - 2 selectivos como el MELOXICAM, NIMESULIDA, NABUMETONA, CELECOXIB Y ROFECOXIB, cuya utilidad en nuestra especialidad comentaremos más adelante.

## EN ODONTOLOGIA ¿ USAR UN COMPUESTO NO SELECTIVO O SELECTIVO PARA COX - 2?

Para usar adecuadamente un AINES en la especialidad hay otros patrones farmacocinéticos que debemos respetar, teniendo como principal componente el del tiempo de vida media. por definición, este es el tiempo que se le toma a una sustancia en alcanzar el 50% de su concentración plasmática máxima durante los procesos de biotransformación. Es el tiempo de mayor efectividad clínica. Por siguiente, al usar un compuesto de tiempo de vida media corta. obtendremos una efectividad más rápida del compuesto, lo que se traduce en un alivio más rápido de la inflamación y de su componente más incómodo: el dolor (los compuestos de última generación COX - 2 selectivos tienen por característica - salvo la nimesulida - un tiempo de vida media larga). No olvidemos que las prostanglandinas excitan a las terminaciones nerviosas de las vías aferentes del dolor, y que su inhibición reduce el mismo. Otro de los patrones a respetar para el uso racional de los AINES es la dosificación.

Existen para cada compuesto usado en la clínica dosis analgésicas y dosis antiinflamatorias mínimas, y su correcto manejo redundará en la efectividad del tratamiento. Si los compuestos COX - 2 selectivos llegan a reducir su tiempo de vida media, serán de mayor, diremos que nuestro campo. Por ahora, diremos que falta a nivel mundial experiencia en el uso de estos compuestos en odontología, pero que pueden ser escogidos por cualquier profesional por encontrarse ya en el mercado local, el último de estos compuestos COX - 2 selectivos llegan a reducir su tiempo de vida media, serán de mayor utilidad en nuestro campo. Por ahora, diremos que falta a nivel mundial experiencia en el uso de estos compuestos en odontología, pero que pueden ser escogidos por cualquier profesional por encontrarse ya en el mercado local. El último de estos compuestos en ser aprobado por la FDA para el uso en artritis reumatoidea y osteoartritis es el celecoxib (Dic. 1998).

*“ Investigaciones posteriores establecieron que existen en el organismo 2 tipos de enzimas ciclooxigenasa: La COX-1 y la COX-2, cuyas funciones son distintas”*

## SELECCION DEL ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEA EN LA ESPECIALIDAD:

No existe un antiinflamatorio no esteroideo ideal.

Durante años, los odontólogos hemos escogidos nuestros AINES en base más que nada a criterios comerciales, o por la insistencia de tal o cual laboratorio por imponernos sus productos. Los AINES que más se usan en la actualidad son: Paracetamol, diclofenaco, Ketorolaco, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, nimesulina, cloxinato de lisina, teniendo cada uno de ellos ventajas desventajas, indicaciones y contraindicaciones, lo cual sería muy largo de detallar.

Algunos de ellos se comportan ( en dosis habituales) como excelentes analgésicos (paracetamol, Ketorolaco, clonixinato de lisina), careciendo de efectos antiinflamatorios (diclofenaco, aceclofenaco) pero no brindan analgesia importantes. Otros compuestos como el ibuprofeno y el naproxeno tiene acción analgésica y antiinflamatoria intermedia, pero todos compraten el mismo mecanismo de acción. Por regla general tampoco se recomienda la asociación de estos compuestos por aumentar el riesgo de toxicidad, pero existen en el mercado combinaciones que resultan ventajosas (por ejemplo el diclofenaco + paracetamol).

La completa evaluación del paciente y el consienzudo balance riesgo-beneficio, más un conocimiento profundo de las características de estos agentes no seguirá en la selección del agente más adecuado.

#### DURACION DE LA TERAPIA CON AINES EN ODONTOLOGIA

Por norma, se debe extender la terapia por más de 48 a 72 horas (2 a 3 días), puesto que a mayor tiempo de uso de los AINES, mayor riesgo de lesión orgánica en el paciente. Además, **NO HAY QUE TAPAR EL SOL CON UN DEDO**, dado que de persistir molestias en nuestroa pacientes deberemos de investigar la causa real de la injuria y darle un tratamiento etiológico. no pretendamos que el dolor que proviene de una alveolitis, de una exposición pulpar durante un tallado cese por siempre empleado terapias prolongadas con AINES en los pacientes. Además es recomendable que , si hemos realizado algún trabajo en nuestros pacientes empleando anatesia local y sabemos que posteriormente se va a producir dolor e inflamación, emplamar el efecto anatóxico con el efecto analgésico-antiinflamatorio de un AINES, administrándolo inmediatamente concluido el procedimiento, reducido asi el dolor post-operatorio inmediato.

*“No existe un antiinflamatorio no esteroideo*

*ideal. Durante años, los odontólogos hemos escogido nuestros AINES en base más que nada a criterios comerciales”.*

#### REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS DE LOS AINES

Si hay algo que caracteriza a los AINES, es que producen efectos colaterales adversos sin excepción, y estos son principalmente:

- a. **Gastrolesividad:** Se docuemntaron desde 1930 con el uso de la aspirina, es una constante quer aparece en muchos pacientes. Se debe a la inhibición de las prostanglandinas citoprotectoras y mucosecretoras de la mucosa gástrica, que se hace manifiesta desde una dispepsia hasta una úlcera sangrante gástrica o gastroduodenal. Se puede disminuir el riesgo indicando la toma de AINES con los alimentos, siempre y cuando las características farmacocinéticas del medicamento lo permitan ( hay compuestos que reducen significativamente su biodisponibilidad al ser indicados con las comidas), o prescribiendo algún análogo de prostanglandinas (tipo misoprostol), pero esto se da más en terapias prolongadas con AINES. No administrar nunca misoprostol durante el embarazo. De ninguna forma se evita la gastrolesividad de los AINES administrándolos por vía parenteral puesto que su acción es sistémica, pero se puede disminuir la irritación local si el medicamento es muy ácido por estas vías. El riesgo de complicaciones aumenta en pacientes con antecedentes de transtornos gástricos.
- b. **Compromiso renal:** Las protanglandinas se encargan de controlar la perfusión sanguínea renal, así como la filtración glomerular, además de influenciar en el tranporte tubular de iones y agua. Los AINES pueden provocar un deterioro en la filtración glomerular, insuficiencia renal aguda, necrosis papilar y enfermedad tubular intersticial, insuficiencia renal crónica e incluso síndrome nefrótico. La toxicidad se presenta en mayor proporción en pacientes que se someten a terapia con fenacetina ( hoy en desuso y algunos oxicamos).
- c. **Otras reacciones adversas involucran:** hepatotoxicidad con elevación de enzimas hepáticas, producida principalmente con altas dosis de paracetamol, granulocitosis y anemia aplásica inducida por pirazolonas y derivados pirrolopirrólicos principalmente, reacciones

AINE	COX-2	COX-1	Relación COX-2/COX-1
Acido talfenámico	0,0191 ± 0,00725	0,00115 ± 0,00267	16,7 (n=12)
Flurbiprofeno	0,102 ± 0,041	0,082 ± 0,041	1,3 (n=9)
Piroxicam	0,604 ± 0,242	0,00242 ± 0,000604	250 (n=12)
Diclofenac	1,1 ± 0,472	1,57 ± 0,66	0,7 (n=9)
Indometacina	1,68 ± 0,223	0,0279 ± 0,0028	60 (n=12)
Naproxeno	5,65 ± 9,57	9,56 ± 4,26	0,6 (n=12)
Carpofreno	10,9 ± 6,28	10,9 ± 1,5	1 (n=9)
Tolmetín	27,2 ± 4,75	0,156 ± 0,0117	175 (n=9)
Ibuprofeno	72,8 ± 23,9	4,85 ± 0,34	15 (n=9)
Sulindac	112 ± 65,5	1,12 ± 0,787	100 (n=9)
Acetaminofeno	133 ± 79,5	17,9 ± 13,3	7,4 (n=9)
Aspirina	278 ± 55,6	1,67 ± 1,11	166 (n=12)
Salicilato de sodio	725 ± 117	2,54 ± 81,4	2,8 (n=9)

Tabla 1.- Valores de relaciones de inhibición COX-1/COX-2 de algunos antiinflamatorios no esteroideos.

alérgicas, meningitis y aséptica inducida por ibuprofeno, sulindac y tolmentín, trastornos neurológicos (mareos, cepaleas), y otros de menor frecuencia como el eritema multiforme. Todos estos datos no deben alarmarnos, sino ponernos en alerta, puesto que muchos colegas piensan en estos compuestos son totalmente inocuos, demostrándose que no es así. De presentarse algún trastorno de los arriba mencionados, deberá suspenderse inmediatamente la administración del fármaco y enviarse al paciente ala interconsulta con el especialista, haciendo un detallado informe del agente causal.

**RECOMENDACIONES PARA EL USO RACIONAL DE LOS AINES EN ODONTOLOGIA:**

1. Seleccionar preferentemente un agente de tiempo de vida media corta o intermedia.
2. Empalmar el efecto de la anestesia local con el del analgésico para evitar molestias en nuestros pacientes siempre y cuando el caso lo merezca.
3. No prolongar la terapia con AINES más allá de

CLOXINATO DE LISINA	1,5 horas
ACIDO ACETILSALICILICO	0,25 horas
ACETAMINOFEN	2 horas
IBUPROFENO	2 horas
DICLOFENACO	1 hora
NIMESULIDA	2-3 horas
MELOXICAM	20 horas
NAPROXENO	14 horas
KETOROLACO	6 horas
PIROXICAM	48 horas
TENOXICAM	72 horas
CELECOXIB	8 a 12 horas
NABUMETONA	24 horas

Tabla 2.- Valores del tiempo de vida media de los principales AINES.

4. Seleccionar agentes con una relación de inhibición COX-2/COX-1 bajo.
5. Elegir un AINES básico en caso de intolerancia gástrica u optar por otros compuestos como los antiinflamatorios enzimáticos o los opioides para lograr analgesia.
6. Remitirse a la bibliografía farmacológica neutral, no dejándose influenciar por la información comercial de ningún laboratorio, que en algunos casos puede ser tendenciosa..

**BIBLIOGRAFIA**

1. AINES importancia de la farmacodinamia y de la farmacocinética en su selección racional. Hernán Pérez Torres, Tribuna médica 62:21-26 1996.
2. Antiinflamatorios no esteroideos. César Ugarte escobar. reporte UNMSM-HNERM.
3. Agentes antiinflamatorios no esteroideos: diferencias y similitudes. Brooks y Day. The New England Journal Of Medicine. Junio 1991.
4. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman y Gilman, 9a edición, 1996,661-691.
5. farmacología médica. Goth 13a edición 1995, 220-230.
6. farmacología. Rothlin y Tessler, 1995.
7. reacciones adversas: Riesgos en el uso de analgésicos-antipiréticos y AINES. J. Gálvez Dañino. La revista Médica 3-16/17.
8. Selective COX-2 inhibitors. nasr Anaizi. Intranet/ Rochester/pharmacy. 1999.