



UNIVERSIDAD FINIS TERRAE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA

**ACCIÓN DE FÁRMACOS ANTI-INFLAMATORIOS NO
ESTEROIDALES INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA ENZIMA
CICLO-OXIGENASA 2 COMO ALTERNATIVA DE TERAPIA
ANALGÉSICA DEL DOLOR EN TRATAMIENTOS DE CIRUGÍA
BUCO MÁXILO FACIAL.
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

IGNACIO CASTRO LIZANA
FRANCISCA EDWARDS TORO

Memoria presentada a la Facultad de Odontología de la universidad Finis Terrae
para optar al grado de Cirujano Dentista

Profesor Guía: Prof. Dr.Luis Romo Sanhueza

Santiago, Chile

2016

Agradecimientos

En primer lugar quisiéramos agradecer a nuestros padres, hermanos y amigos que con su cariño nos brindaron apoyo a lo largo de la carrera.

Agradecer también al Dr. Luis Romo que con su conocimiento y profesionalismo nos ayudó al guiarnos en nuestro proyecto de investigación.

Resumen

En la práctica clínica odontológica, a diario nos vemos enfrentados a pacientes que presentan dolor post-operatorio agudo. Para el alivio de la sintomatología dolorosa se ha recurrido durante muchos años a la farmacología, utilizando diferentes tipos de medicamentos analgésicos. Dentro de estos medicamentos, los que se han usado más ampliamente son los Anti Inflamatorios No Esteroidales (AINEs). Si bien dichos AINEs convencionales proporcionan una potencia analgésica que otorga niveles terapéuticos de alivio del dolor, tienen la desventaja de que traen de la mano múltiples efectos adversos, lo que impide prescribirlos a todo tipo de pacientes.

En las últimas décadas se ha desarrollado un grupo muy particular de AINEs que aporta niveles terapéuticos de alivio de dolor similares a los descritos anteriormente, pero que no van acompañados de los efectos indeseados que éstos acarreaban. Estos son conocidos como fármacos inhibidores selectivos de la enzima ciclooxigenasa 2, y que suponen una ventaja puesto que nos otorga alternativas de tratamiento analgésico en pacientes que por su historial médico tuviesen contraindicado el uso de AINEs convencionales.

En el presente estudio se realizará una investigación en profundidad tanto del mecanismo de acción de estos nuevos AINEs selectivos, como de sus aplicaciones clínicas y ventajas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	3
MATERIAL Y MÉTODO	4
MARCO TEÓRICO	5
1-SEMIOLOGÍA DEL DOLOR	5
1.2- Clasificación del dolor	6
1.2.1-Según sus características clínicas:.....	6
1.2.2 Según su Origen Anatómico	7
1.3.- Medición del dolor.....	8
1.4- Escalas de intensidad de dolor:.....	8
2- FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR	9
2.1- Nocicepción	9
2.2- Vías y sinapsis.....	15
3-SENSIBILIDAD ORAL Y RECEPTORES DEL SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO	17
3.1- Sistema Trigeminal: núcleos de origen y Vías Trigeminales.....	18
3.2- Centros segmentarios sómatosensitivos Trigeminales	18
4.- ASPECTOS TERAPÉUTICOS DEL DOLOR	19
5.- ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES	21
5.1- Mecanismo de acción	22
5.2- Funciones de los AINEs.....	24
5.2.1-Acción analgésica:.....	24
5.2.2-Acción antiinflamatoria:	24
5.2.3-Acción antipirética:	25
5.2.4-Acción antiagregante plaquetario:	25
5.2.5-Labor de Parto.....	25
5.3.- Fármacos analgésicos más comunes en odontología:	26

5.4- Efectos Adversos de los AINEs	30
5.4.1-Ulceración Gastro-Intestinal	30
5.4.2- Efectos renales.....	31
5.4.3-Bloqueo de la agregación plaquetaria	31
5.4.4-Inhibición de la Motilidad Uterina.....	31
5.4.5-Reacciones de Hipersensibilidad.....	32
5.5.- AINEs inhibidores específicos de ciclooxigenasa 2	32
5.5.1-Propiedades farmacocinéticas:.....	34
5.5.2-Contraindicaciones:	35
5.5.3-Advertencias y precauciones.....	36
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIÓN	50
BIBLIOGRAFÍA	52

INTRODUCCIÓN

El dolor orofacial es el síntoma más frecuente que lleva al paciente en busca de tratamiento odontológico para su alivio. ⁽¹⁾

Éste, es con mayor frecuencia agudo. Se asocia con la patología bucal, como también a los procedimientos operatorios terapéuticos invasivos, como la extracción dentaria simple, terapia endodóntica o periodontal, así como a otros procedimientos más traumáticos, que producen dolor postoperatorio prolongado, tales como la remoción quirúrgica de dientes impactados, quistes o cirugía ósea periodontal. ⁽¹⁾

Actualmente el dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP), como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular renal o potencial, o descrito en términos de dicho daño” en esta definición el término potencial indica que si el dolor se mantiene por un tiempo prolongado, implicará que la permanencia de la noxa provocara un daño tisular. ⁽²⁾

El dolor, integra conceptos teóricos, clínicos, psicológicos y sociales, por lo tanto, su estudio es complejo y abarca disciplinas no sólo biológicas, como la farmacología, sino también sociales y alternativas.

Como campos de investigación respecto al dolor, existen distintas áreas que lo abarcan y describen sus orígenes, las vías que los transmiten a centros superiores y los centros integradores de dolor. La profesión odontológica, históricamente ligada con el dolor, ha recurrido a la farmacología para mejorar el dolor que se presenta en su desarrollo clínico. El dolor propiamente tal, es difícil de definir como concepto, ya que el dolor mismo es un análisis subjetivo de la actividad del sistema nervioso central (SNC) ⁽²⁾

En la práctica odontológica tradicional es frecuente el tratamiento farmacológico

con analgésicos para mitigar el dolor en pacientes que han sido sometidos a algún procedimiento odontológico, con el fin de prevenir o disminuir el dolor post-operatorio ⁽³⁾. Sin embargo, en la actualidad no se puede hablar de un manejo estandarizado para todo tipo de pacientes y la investigación en la búsqueda del mejor tratamiento farmacológico es continua. ⁽¹⁾

Los AINEs son fármacos principalmente usados para el manejo del dolor agudo de origen odontológico ⁽³⁾, así como para el tratamiento de dolor crónico orofacial; además, en el tratamiento de enfermedad periodontal, para minimizar el edema postquirúrgico y para el dolor de origen endodóntico. ⁽¹⁾ El conocimiento de la farmacología y eficacia clínica de los AINEs, en el sistema biológico general, se ha basado en estudios clínicos en donde se utiliza el modelo de dolor agudo de extracción de terceros molares. ⁽¹⁾

Dentro de los AINEs, existe un grupo de acción selectiva, que tienen como ventaja una adecuada eficacia analgésica con menores efectos adversos. Este grupo de fármacos es el motivo de revisión en este estudio

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar la ventaja del uso de fármacos inhibidores selectivos de COX-2 utilizados en la práctica odontológica en base a la eficiencia clínica declarada por los autores.

Objetivos específicos

- Explicar el concepto de dolor y el manejo farmacológico de éste.
- Describir las características y efectos adversos de los AINEs más comúnmente prescritos en la práctica odontológica.
- Determinar las ventajas de la prescripción de inhibidores selectivos COX-2 por sobre los inhibidores no selectivos en la práctica odontológica.
- Determinar las ventajas de la prescripción de inhibidores selectivos COX-2 por sobre los fármacos de acción a nivel Central (Opioides) en la práctica odontológica.

MATERIAL Y MÉTODO

1) Diseño del estudio: Revisión de la Literatura

2) Criterios de Selección y Elegibilidad: Se realizó una selección de acuerdo al título, resumen de los artículos y libros relacionados con el tema desde el año 2000 hasta la fecha, en las bases de datos de EBSCO y MedLine, donde se utilizaron los siguientes términos Oral Pain, Facial Pain, Oral analgesics, Non-steroidal anti-inflammatory drugs, COX-1 and COX-2 Isoenzymes, Celecoxib

3) Criterios de exclusión

Se excluirán del estudio todos aquellos resultados de búsqueda cuya fecha de publicación sea previa al año 2000.

Se excluirán además todos aquellos resultados cuyo idioma no sea ni español ni inglés.

Se excluirán del estudio además todos aquellos resultados cuyo sujeto de investigación no sean seres humanos, quedando fuera todos aquellos estudios realizados en animales.

4) Técnicas de recolección de datos.

a. De cada uno de los artículos seleccionados se extrajeron los siguientes datos; autor; año; lugar de estudio, diseño del estudio, la principal variable del estudio e información relevante acorde al tema.

b. Se realizará la lectura de 20 textos completos, los cuales fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de selectividad propuestos previamente.

MARCO TEÓRICO

1-SEMIOLÓGÍA DEL DOLOR

En el aspecto semiológico, el dolor se debe evaluar tanto en su intensidad, duración, características somatosensoriales, lugar de origen y etiología. La intensidad del dolor es el elemento más importante para el paciente, y es el aspecto que lo motiva a acudir a la consulta médica.⁽⁴⁾

Todo individuo comprende lo que es el dolor, desde el momento en que lo percibe. Tiene tantas causas, como características fisiopatológicas; además, está estrechamente relacionado con aspectos psicológicos y culturales.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) ha definido el dolor como:

“Una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión tisular real o descrita como si ésta hubiese ocurrido, que se acompaña de respuestas autonómicas, psicológicas y conductuales”, esta definición intenta agrupar la percepción subjetiva de dicho estímulo.⁽⁵⁾

Chapman ha propuesto un esquema piramidal, donde además del estímulo nociceptivo, existen elementos cognitivos y evaluativos de juicio, que por el contexto sociocultural y la motivación emocional-afectiva van a influir en la experiencia del paciente frente al dolor. El carácter subjetivo que posee el dolor dentro de la esfera emocional, es un atributo que entrega cierta cuota de sufrimiento. Asimismo, los mecanismos de adaptación asociados, frecuentemente amplifican o atenúan la percepción del dolor.⁽⁵⁾

Se conoce como sufrimiento a todo impacto de dolor que se ejerce sobre la esfera emocional. El comportamiento que nosotros presenciemos en el individuo afectado se denomina ‘conducta dolorosa’. Es posible que distintos sujetos experimenten el dolor de diferentes maneras, frente a un mismo tipo de afección o estímulo nocivo.⁽⁵⁾

La respuesta al dolor es integrada como parte de un modelo hereditario, que trasciende los aspectos genéticos. Esta experiencia ocurre en la niñez de cada individuo, y es reforzada en la adultez a través de la interacción con otras personas de la misma cultura.

Usualmente el dolor es producido como respuesta frente a un estímulo dañino, que causa una injuria tisular, o que podría causarla si dicho estímulo se mantuviese. Podemos entonces suponer que el dolor corresponde a un llamado de atención, una señal de que en nuestro organismo hay algo que no está funcionando como corresponde.

No obstante, existen muchas personas que relatan sentir dolor en ausencia de daño tisular o causa fisiopatológica conocida. Esta experiencia, sabiendo que el dolor posee aspectos subjetivos, es también aceptada como dolor, debido a que no hay forma de diferenciarla de aquel dolor que ocurre como respuesta a un daño tisular real. ⁽⁶⁾

Dentro de sus aspectos positivos, el propósito del dolor es un mecanismo de protección del organismo; se manifiesta como una señal de alerta al daño tisular. Por otro lado, los aspectos negativos del dolor deben evaluarse tanto a corto como largo plazo.

1.2- Clasificación del dolor

1.2.1-Según sus características clínicas:

Dolor Agudo: Es aquel tipo de dolor que incluye el tiempo necesario para que los tejidos sanen. Constituye un mecanismo fisiológico de alarma para la limitación del daño. Su control es inherente a la lesión que le dio origen, y puede presentarse con respuestas neurovegetativas como taquicardia, aumento de la presión arterial, sudoración, palidez, cambios en el diámetro pupilar, estados nauseosos, llegando incluso a producir vómitos. Puede causar ansiedad y angustia. El dolor post-operatorio es una variante de este tipo de

dolor. El comité de taxonomía de las Álgias de la IASP ha acordado que tres meses es el límite de tiempo para un dolor agudo. ^(7,8)

El dolor puede ser ocasional o previsible. El dolor agudo ocasional aparece en forma espontánea y su duración es, usualmente de algunas horas, como por ejemplo cefalea tensional. El dolor agudo previsible puede definirse con cierta seguridad el período que va a constituir un problema clínico, como por ejemplo dolores post operatorios, dismenorrea, extracción de terceros molares, etc. ⁽⁹⁾

Además se puede subdividir el dolor, si éste es continuo o es recurrente. El dolor continuo, permanece constante en una cierta intensidad. En cambio el dolor agudo recurrente experimenta periodos de alivio y periodos más intensos. ⁽⁴⁾

Dolor crónico: Tiene una duración que supera los tres meses o excede un período que pueda ser considerado razonable en relación a la lesión que lo originó. Prácticamente no presenta ningún tipo de respuesta neurovegetativa, sin embargo, es acompañado de un fuerte compromiso psicológico. ^(7,8)

1.2.2 Según su Origen Anatómico

Se describen tres tipos de dolor:

Dolor somático: Corresponde al dolor percibido luego de la acción de algún agente injuriante sobre los nociceptores luego de que una noxa afecte tejido vivo, ya sea piel, músculo, tejido conectivo, etc.

Además por sus características somato-sensoriales, se clasifica en epicrítico que significa que el dolor es bien localizado y generalmente superficial, y protopático que corresponde a un dolor difuso mal localizado y muchas veces referido. ^(8,10)

Dolor visceral: El dolor visceral resulta de la infiltración, compresión, distensión o elongación de vísceras torácicas, craneana, pélvica o abdominal. ⁽¹¹⁾

Dolor neurogénico: Es originado en el sistema nervioso central o periférico (SNC ó SNP) y su manejo es de alta complejidad.⁽¹⁰⁾

1.3.- Medición del dolor

El dolor es el motivo principal por el que un paciente solicita atención médica. Este síntoma es complejo y multidimensional. Es determinado no tan sólo por el daño tisular y la nocicepción, sino que también por las creencias personales, experiencia dolorosa previa, la psicología, el afecto, la motivación y el medioambiente. La valoración clínica del dolor requiere de una historia de dolor donde se investiga sobre la intensidad, localización, cronología y cualidad del mismo, así como las condiciones que lo alivian y lo exacerbaban.⁽¹²⁾

La intensidad es definitivamente la dimensión más sobresaliente del dolor y se han desarrollado una gran cantidad de procedimientos para medirla.

Es importante hacer algunas consideraciones en cada uno de los instrumentos o métodos utilizados para la medición del dolor. Uno de estos factores es la confiabilidad, que se refiere a la capacidad de un instrumento para medir algo en forma consistente, es decir, que pueda reproducir su medición en diferentes grupos, situaciones y/o diferentes momentos, con similares resultados.

La validez es la capacidad de medir lo que verdaderamente interesa, por ejemplo, medir el dolor y no otro componente, como la ansiedad. Esta propiedad plantea otras interrogantes en la medición del dolor, debido a la falta de una clara definición operacional de éste. La sensibilidad se refiere a la capacidad de un método de ofrecer un mayor rango de respuestas, en un intervalo determinado⁽¹³⁾

1.4- Escalas de intensidad de dolor:

Los instrumentos más frecuentes utilizados son las escalas de intensidad de dolor, que miden el aspecto de intensidad de la experiencia dolorosa. Algunas de ellas son:

- Escala de categoría verbal (ECV)
- Escala de categoría numérica
- Escala de categoría gráfica (ECG)
- Escala contigua análoga – cromática
- Escala visual análoga (EVA)

Figura 1: Escala Visual Análoga (EVA)



La Escala visual análoga fue creada para medir fenómenos subjetivos y consta de una línea recta horizontal o vertical, generalmente de 10 cm de largo. En el extremo izquierdo o superior posee un número 0 (sin dolor) y en el extremo derecho o inferior el número 10 (peor dolor experimentado). Este método requiere que el paciente marque un número que refleje la cantidad de dolor experimentado en ese momento.

Las principales ventajas de este método son su simplicidad, uniformidad, sensibilidad y confiabilidad para medir la intensidad ^(13,14)

2- FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

2.1- Nocicepción

El sistema nervioso es se encarga de representar el estímulo del dolor. Este sistema funciona como un circuito eléctrico que transmite señales periféricas para ser procesadas por un sistema central de alta complejidad. ^(15,16)

Está formado por 4 elementos, la nocicepción, la percepción, el sufrimiento y el comportamiento del dolor.

El inicio de la transmisión de la información dolorosa es simple. Los nociceptores corresponden a terminales nerviosos que forman una unidad funcional del dolor con tejidos y capilares cercanos.

Para su funcionamiento, se requiere de la estimulación sucesiva de múltiples componentes: los nociceptores aferentes primarios, neuronas de la médula espinal, células del tracto ascendente, neuronas del tálamo y neuronas de la corteza cerebral. ^(5,15,16)

Los nociceptores son receptores celulares, estructuras u órganos sensitivos que captan el dolor y otras sensaciones desagradables y los transmiten a través de fibras sensitivas periféricas, que constituyen los nervios. El término nociceptor se refiere tanto a la fibra nerviosa aferente como también a su receptor, y se encuentran en casi todos los tejidos del cuerpo, como la piel, vísceras, vasos sanguíneos, músculo, fascias, tejido conectivo, periostio y meninges. Los demás tejidos corporales apenas cuentan con terminaciones nociceptivas.

El daño tisular causa despolarización de los terminales nerviosos, un evento que es propagado a través de la fibra nerviosa aferente, finalizando en impulsos sensitivos en la espina dorsal. La descarga de las fibras aferentes primarias en el sitio dañado causa la liberación de vesículas que contienen neuropéptidos tales como la sustancia P, que actúa de manera autocrina y paracrina para sensibilizar el nociceptor e incrementar esta tasa de descarga. La injuria celular y la inflamación aumentan la concentración de otros mediadores químicos tales como la histamina, bradicinina y prostaglandinas en los alrededores de las unidades funcionales del dolor. Estos mediadores adicionales actúan sinérgicamente para aumentar la transmisión de impulsos nociceptivos a través de la fibra sensitiva aferente. Las fibras primarias viajan a través de la médula espinal, en ésta sinapta una neurona secundaria e interneuronas. Cuando se activan las interneuronas, se produce la liberación de una amplia variedad de sustancias neurotransmisoras, provocando un alto grado de modulación de nocicepción en la médula espinal. Los sucesos que ocurren tanto en la periferia

como en la médula espinal pueden causar una disociación de la percepción del dolor, desde la presencia o grado de la actual injuria tisular. Este fenómeno involucra múltiples mediadores químicos y sistemas receptores, y puede incrementar la experiencia dolorosa cualitativamente, cuantitativamente, temporalmente y espacialmente.

Las neuronas sensitivas son clasificadas según su anatomía (tamaño de la fibra, grado de mielinización, conexiones post sinápticas en la médula espinal), histoquímica (presencia de péptidos y otros neurotransmisores, presencia de canales iónicos y receptores, regulación por factores de crecimiento) y psicológicas (responsables de las modalidades sensoriales, velocidad de conducción).⁽¹⁷⁾

Todos los receptores del dolor son terminaciones nerviosas libres. Dichas terminaciones utilizan dos vías que se clasifican según su diámetro y grado de mielinización en fibras tipo A δ mielínicas y fibras tipo C amielínicas. Éstas son independientes para transmitir las señales dolorosas al sistema nervioso central. Ambas vías coinciden con las dos categorías del dolor ya conocidas, una vía para el dolor rápido y agudo (Fibra A δ) y otra vía diferente para el dolor lento y crónico (Fibras tipo C).

Las fibras A δ mielínicas conducen señales a velocidades de 6 a 30 m/s, se distribuyen en la piel y las membranas mucosas. Al ser activadas éstas se encargan de transmitir el dolor agudo (rápido), que se percibe alrededor de los 0,1 segundos luego de haber recibido el estímulo doloroso.

Esta clase de dolor es el que se percibe al clavarse una aguja en la piel, el dolor post-operatorio o al producirse una quemadura aguda. El dolor agudo casi no es percibido en ningún tejido profundo del cuerpo.⁽¹⁸⁾

Las fibras de tipo C amielínicas se involucran principalmente en la percepción del dolor crónico (sordo). Ellas transmiten impulsos a una velocidad que varía

entre 0,5 a 2 m/s y constituyen más de la mitad de los nervios sensitivos y todas las fibras neurovegetativas post-ganglionares. Estas fibras son las responsables del dolor mantenido que suele acompañarse de la destrucción de los tejidos y muchas veces provoca un sufrimiento prolongado e insoportable.

La estimulación de dichas fibras nerviosas es conducida hasta alcanzar las astas dorsales de la médula espinal, donde se produce una sinapsis. Las señales del dolor son procesadas para luego dirigirse hacia el encéfalo.

Debido a este doble sistema de inervación para el dolor, un estímulo doloroso causa frecuentemente una doble percepción de dolor. Un dolor rápido y agudo que se conduce al encéfalo a través de fibras A δ , y por otro lado un dolor lento transmitido por fibras tipo C. Por lo tanto, el dolor agudo alerta al individuo del estímulo doloroso para que este se proteja, y el dolor lento aumenta a medida que pasa el tiempo; el resultado final consiste en el sufrimiento intolerable de un dolor muy prolongado que obliga al sujeto a buscar alivio. En este sentido, el concepto de plasticidad neuronal es importante, desde el punto de vista de que el dolor agudo puede convertirse en dolor crónico. Debido a esto es fundamental que el tratamiento del dolor post-operatorio sea oportuno y eficaz.

(18)

La complejidad y plasticidad del sistema nociceptivo puede generar dificultades en el manejo clínico del dolor. Entendiendo la estructura y señales químicas asociadas con este sistema puede mejorar el uso de los analgésicos existentes y mejorar estrategias para el desarrollo de nuevas y más específicas drogas contra el dolor. ⁽¹⁹⁾

La fisiopatología del dolor involucra interacciones muy complejas de diferentes estructuras periféricas y centrales.

El daño de un tejido provoca una serie de reacciones bioquímicas que desencadenan mecanismos del dolor. Cuando un estímulo dañino (traumático, físico, químico, infeccioso o inmunitario) lesiona las membranas celulares, se

inicia la síntesis de sustancias conocidas como eicosanoides, término que involucra principalmente a sustancias como las prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos que son sintetizados en la zona lesionada, a partir del ácido araquidónico. ⁽²⁰⁾ Éste es un ácido poliinsaturado que ingresa al organismo a través de la dieta y pasa a formar parte de los fosfolípidos de la membrana plasmática. Al hidrolizarse por la fosfolipasa A2 genera diferentes lipooxigenasas y leucotrienos. ⁽²¹⁾

La enzima fosfolipasa A2 se activa por mecanismos neuronales, tóxicos, mecánicos, etc. Por otra parte, el ácido araquidónico libre, por acción de las ciclooxigenasas, forma prostaglandinas (PGs), prostaciclina y tromboxanos. ⁽⁹⁾ Las PGs al romper el ATP, producen cambios en el potencial de membrana, disminuyendo el umbral de excitación de los nociceptores y sensibilizando las terminaciones nerviosas aferentes a estímulos químicos o mecánicos. Por otro lado, hay una acción directa de la prostaglandina E y de la bradicinina sobre los nociceptores y además hay alteración de la microcirculación de leucocitos, al estimular la circulación sanguínea en la región inflamada.

En 1965, Melzack (psicólogo) y Wall (fisiólogo) publicaron una teoría acerca de los mecanismos del dolor: 'Gate control theory' (Teoría de la compuerta). Esta teoría representa un cambio profundo en la concepción de los mecanismos implicados en el dolor al conceder importancia tanto al sistema periférico como al sistema central en la modulación del dolor. Según esta perspectiva, ya no se podría hablar de una relación única entre la magnitud de la lesión y la experiencia del dolor, sino que sería necesario tener en cuenta la presencia de un mecanismo de modulación tanto a nivel medular como a nivel cerebral-descendente. El principal aporte de la teoría es la noción de este mecanismo de control (compuerta) y la concepción multidimensional del dolor, que deja de ser una experiencia meramente sensorial y se le atribuyen componentes tanto sensoriales como afectivos y evaluativos. Así pues, podemos decir que Melzack y Wall son los primeros en proponer una teoría del dolor que incorpora

elementos biológicos y psicológicos. Como veremos a continuación, esta teoría propone una base biológica para explicar la influencia de los aspectos psicológicos en la experiencia del dolor y de esta forma, legitima la aproximación psicológica a la comprensión y tratamiento del dolor.⁽¹⁸⁾

La teoría de la compuerta se basa en una serie de presupuestos (Melzack 1993)⁽¹⁸⁾

1. La transmisión de los impulsos nerviosos aferentes está modulada por un sistema de 'compuerta' situado en las astas dorsales de la médula espinal.
2. Este sistema de compuerta se ve influido por el nivel de actividad en las fibras A Beta, Fibras nerviosas de diámetro grande que inhiben la transmisión, es decir, cierran la compuerta y las fibras A Delta y tipo C, que son fibras de diámetro pequeño, que facilitan la transmisión, es decir, abren la compuerta.
3. Este mecanismo de 'compuerta' también está influido por los impulsos descendentes.
4. Un sistema especializado de fibras de diámetro grande y transmisión rápida activa procesos cognitivos específicos que influyen, a través de las fibras descendentes, en la modulación del mecanismo de 'compuerta' espinal. De esta forma, es posible que algunos tipos de actividad en el sistema nervioso central puedan ejercer un control sobre la percepción del dolor.
5. Cuando la respuesta de las células de transmisión de la médula espinal excede un umbral crítico, se pone en funcionamiento el sistema de activación (sistema de analgesia), es decir, las áreas neurales que subyacen a los patrones conductuales complejos y a la experiencia característica del dolor.

En función de estos enunciados, se entiende que si el impulso de transmisión es suficientemente inhibido a nivel medular, entonces la percepción del dolor que se produce a nivel cerebral se verá bloqueada.

Según el propio autor de la teoría (Melzack, 1999), la contribución más importante de esta nueva perspectiva fue el énfasis en los mecanismos neurales centrales, lo que obligó a las ciencias médicas y biológicas a concebir el cerebro como un sistema activo que filtra, selecciona y modula los estímulos. Asimismo, este énfasis en el papel del cerebro en el procesamiento del dolor hizo que los aspectos psicológicos dejaran de ser 'meras reacciones al dolor' y pasaran a ser considerados como un componente fundamental en el procesamiento del dolor (Melzack, 1993, 1999), con la influencia que deriva de ello para el tratamiento.⁽¹⁸⁾

2.2- Vías y sinapsis

En el asta posterior de la médula espinal es donde se procesan e integran por primera vez los estímulos que a ella ingresan. Se produce aquí la transmisión sináptica, desde la primera a la segunda neurona, mediada por la sustancia P, y aminoácidos, como el ácido glutámico, entre otros.⁽²¹⁾

Una vez que los estímulos llegan a las astas dorsales de la médula, las fibras nerviosas realizan sinapsis en distintos puntos de estas; para su comprensión es que se describe la organización histológica del asta dorsal de la sustancia gris medular, donde se utiliza la terminología de REXED. Esta describe formaciones laminares no definidas, formadas por diferentes tipos celulares. A ellas se las denominó 'Láminas de Rexed'.⁽⁵⁾

Las fibras dolorosas rápidas de tipo A δ terminan en arborizaciones en las láminas I y V de las astas dorsales, y allí excitan neuronas de segundo orden del haz neoespinotalámico. De ellas parten fibras largas que cruzan inmediatamente al lado opuesto de la médula por las comisuras anteriores y luego ascienden en dirección al tronco encefálico por las columnas anterolaterales. Algunas de estas fibras terminan en la formación reticular del tronco encefálico, pero la mayoría se agrupa en el tálamo y posterior complejo ventrobasal. Existe un tercer grupo de fibras que termina en el grupo nuclear

posterior del tálamo. Desde estas zonas talámicas se transmiten impulsos hacia otras áreas basales del cerebro y la corteza somatosensitiva.⁽¹⁵⁾

La información dolorosa aferente comúnmente es transmitida junto a la información del tacto, lo que permite una localización más exacta del dolor. Se comprobó que cuando se traduce un estímulo doloroso sin tacto el resultado de la ubicación es peor que cuando se hace en conjunto con los receptores táctiles que excitan el sistema lemnisco medial de la columna dorsal, en la cual la ubicación resulta casi exacta.

Las fibras dolorosas lentas tipo C terminan con sus arborizaciones en la lámina II y con menor densidad en la lámina I de Rexed.⁽²²⁾

Aquí transmiten su información por medio de la vía paleoespinotalámica, que se considera un sistema primitivo y que es el responsable de la transmisión del dolor sordo y crónico. Después la mayor parte de la información atraviesa una o más neuronas adicionales de axón corto del interior de las astas dorsales antes de penetrar la lámina V, que también se encuentra situada en las astas dorsales. Aquí en unión con las fibras nerviosas rápidas del dolor, avanzan hacia la comisura anterior contralateral de la médula y continúan ascendiendo hasta el encéfalo por esa misma vía anterolateral.^(5,15,16)

La vía paleoespinotalámica que conduce la información de las fibras nerviosas tipo C, termina en una extensa zona del tronco encefálico, muy pocas de estas fibras llegan hacia el tálamo, por lo general su terminación es en:

1. Núcleos reticulares del bulbo, la protuberancia y el mesencéfalo.
2. Techo del mesencéfalo, en la profundidad de los tubérculos cuadrigéminos superior e inferior.
3. Sustancia gris que rodea al acueducto Mesencefálico.

En estas zonas se distinguen diversos tipos de dolor, en el que destaca el sufrimiento. Además existen axones cortos que son los responsables de

comunicar las zonas del tronco encefálico con el tálamo, hipotálamo y otras regiones de la base del encéfalo.

En relación a la localización del dolor, por medio de esta vía es poco clara, debido a que presenta conexiones multisinápticas y difusas que explicarían del porque es tan difícil identificar con exactitud la ubicación del agente que está estimulando el dolor.

Por otro lado tenemos el componente afectivo del dolor que está dada por el haz espinoreticulotalámico que hace sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona mesencefálica y sustancia gris periacueductal, y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo, entre ellos el núcleo parafuncular, parte del núcleo centromedial y en forma especial el núcleo ventrolateral anterior. La proyección cortical de la tercera neurona es hacia la corteza inespecífica ⁽²²⁾

3-SENSIBILIDAD ORAL Y RECEPTORES DEL SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO

La cavidad oral conforma, como puerta de ingreso al tracto digestivo, una de las regiones del organismo humano más ricamente inervadas y con mayor representación y diversificación de receptores.

Entre la gran diversidad de receptores ubicados en las diferentes estructuras que componen el sistema estomatognático, podemos encontrar representación de ellos en los 3 grupos según la clasificación de Sherrington:

Exteroceptores: ubicados en el tegumento externo y en las mucosas ectodérmicas. Están adaptados para recibir o captar estímulos del exterior. Se pueden mencionar:

- Receptores de tacto y presión
- Termorreceptores
- Receptores de dolor
- Receptores dentarios

Propioceptores: entregan información relativa a los movimientos y posiciones del cuerpo.

Visceroceptores: ubicados en las vísceras reciben informaciones relacionadas con actividades viscerales como la digestión, excreción, respiración, circulación, etc.⁽²³⁾

3.1- Sistema Trigeminal: núcleos de origen y Vías Trigeminales

El nervio trigémino es el responsable de entregar sensibilidad a todo el territorio maxilofacial. El ganglio principal es el ganglio de Gasser, que se ubica en una fosa a nivel de la porción petrosa del temporal. Del borde anterior de dicho ganglio nacen tres ramas: Oftálmica (V1), maxilar superior (V2) y mandibular (V3).

Las ramas sensibles confluyen en el ganglio y luego suben hacia los núcleos asentados en la 1^o, 2^o y 3^o neurona de la vía del dolor hacia el núcleo ventroposterolateral del tálamo.

También posee componentes neurovegetativos que guardan relación con la innervación de las glándulas salivales, la lengua, etc.

Una raíz motora anterior, mucho más delgada, se une al nervio mandibular

3.2- Centros segmentarios sómatosensitivos Trigeminales

Se dividen en 3 núcleos en sentido rostro caudal; núcleo mesencefálico, núcleo sensitivo principal y núcleo espinal.

El núcleo sensitivo principal recibe conexiones desde las neuronas receptoras del ganglio de Gasser. Las fibras ascendentes en su conjunto constituyen el haz de núcleo sensitivo principal, hacen sinapsis en el núcleo del mismo nombre, el cual resume la sensibilidad táctil epicrítica, de presión, y propioceptiva cortical del territorio cefálico.⁽²³⁾

El conjunto de fibras descendentes constituyen el haz del núcleo espinal del V par, que hace sinapsis en el núcleo espinal.

Citoarquitectónicamente el núcleo espinal puede dividirse en 3 subnúcleos, que en sentido rostro caudal son: subnúcleo oral, subnúcleo interpolar y subnúcleo

caudal. La unidad caudal correspondiente a los subnúcleos interpolar y caudal resumen la sensibilidad táctil protopática, de presión, y sensibilidad térmica y dolorosa del territorio cefálico.⁽²³⁾

Conexiones de los núcleos *espinal y sensitivo principal*;

Conexiones trigémino- talámicas: las neuronas de proyección de estos núcleos, cruzándose previamente, inician un trayecto ascendente ventral en estrecha asociación con el lemnisco medial por su superficie dorsomedial, hasta alcanzar el núcleo ventrolateral posteromedial contralateral del tálamo. A partir de aquí las neuronas talámicas se proyectan somatotópicamente a la porción basal o inferior del área cortical somatosensitiva. Estas importantes conexiones trigémino- tálamo- corticales permiten explicar en parte el origen de las sensopercepciones de la región orofacial, es decir, a la apreciación y asignación de significación de los estímulos o cambios significativos que impresionan constantemente al sistema estomatognático.

Conexiones trigémino – cerebelosas: los neuritos de estos núcleos se dirigen al cerebelo por los pedúnculos cerebelosos inferiores.⁽²³⁾

Conexiones trigémino – reticulares: existen importantes conexiones con centros de la formación reticular del tronco encefálico y núcleos intralaminares del tálamo.

Conexiones trigémino – reflejas: existen numerosas colaterales reflejas desde los núcleos sensitivo principal y espinal de los diferentes núcleos motores craneales del tronco encefálico.⁽²³⁾

4.- ASPECTOS TERAPÉUTICOS DEL DOLOR

La analgesia podría definirse como ausencia de dolor en respuesta a una estimulación que normalmente habría sido dolorosa. Se puede producir desde el punto de vista farmacológico en 3 niveles distintos:

A nivel de la conducción del estímulo doloroso:

- ***Anestésicos Locales:*** grupo de fármacos que interrumpen la transmisión del impulso nervioso de forma reversible, con un periodo de acción de 2-16 horas. Ej.: lidocaína y procaína.⁽³⁾
- ***Alcoholes y Fenoles:*** grupo de sustancias que interrumpen la transmisión del impulso nervioso en forma prolongada, su periodo de acción es de 3 o más meses.⁽²⁴⁾

A nivel central:

Mediante analgésicos que actúan a nivel del neuroeje, como son los opioides, los cuales son sustancias afines a la morfina.

Con respecto a estos se conoce que son producto de la descomposición de tres grandes moléculas proteicas: la proopiomelanocortina, la proencefalina y la prodinorfina. Se ha observado que existen muchas áreas del encéfalo que poseen receptores opiáceos, especialmente el sistema de analgesia. Dentro de las sustancias más importantes se encuentran β -endorfina, la met-enkefalina, la leu-enkefalina y la dinorfina. La más potente es la dinorfina (200 veces más potente que la morfina)

Existen varios tipos de receptores de opiáceos: Mu, Delta, Kappa, sigma y Epsilon. Cada uno con características distintas, y por los cuales los opiáceos endógenos muestran diferentes grados de afinidad.

La activación de los receptores Mu y Delta ejerce una acción analgésica directa, que reduce la duración del potencial postsináptico excitatorio.

Actualmente estos fármacos son los más efectivos para la inhibición del dolor, pero su gran defecto son las reacciones adversas.

A nivel periférico:

Representados por los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), que corresponden a fármacos que pueden ejercer un efecto ya sea anti-inflamatorio, analgésico y/o antipirético.⁽²⁵⁾ Varias drogas inducen analgesia o antinocicepción por interferencia con las vías neuronales involucradas en la

recepción y la transmisión desde la periferia hasta los más altos centros en el SNC.

Varios receptores, incluyendo a α -adrenoreceptores, subtipos de receptores de serotonina: 5-HT-1, 5-HT2 y 5-HT3, receptores muscarínicos, receptores nicotínicos, son expresados pre y postsinápticamente en neuronas en los niveles espinal y supraespinal, y pueden modular la información nociceptiva.⁽²⁰⁾

Existe una gran variedad de agentes capaces de producir un poderoso y selectivo efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel preclínico, en animales, como a nivel clínico, en el ser humano.⁽²⁶⁾

Podemos mencionar:

1. Fármacos no narcóticos o Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
2. Fármacos narcóticos u opioides.
3. Antiinflamatorios esteroideos o glucocorticoides.

5.- ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

Los Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) actúan sobre diversos sistemas, pero su principal efecto consiste en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que son potentes mediadores hiperalgésicos, los cuales modulan múltiples sitios a lo largo de la vía nociceptiva e intensifican tanto el proceso de transducción (efecto de sensibilización periférica), como el de transmisión (efecto de sensibilización central).⁽²⁷⁾

Dicha inhibición de la síntesis de prostaglandinas ocurre por medio de la inhibición de la actividad de la enzima ciclooxigenasa, COX 1 y COX 2. Estas enzimas convierten el ácido araquidónico de las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas y tromboxanos.^(25,28) Las prostaglandinas son potentes vasodilatadores y mediadores de la respuesta inflamatoria en la zona de la lesión, por lo que su inhibición disminuye la respuesta inflamatoria.⁽⁷⁾

5.1- Mecanismo de acción

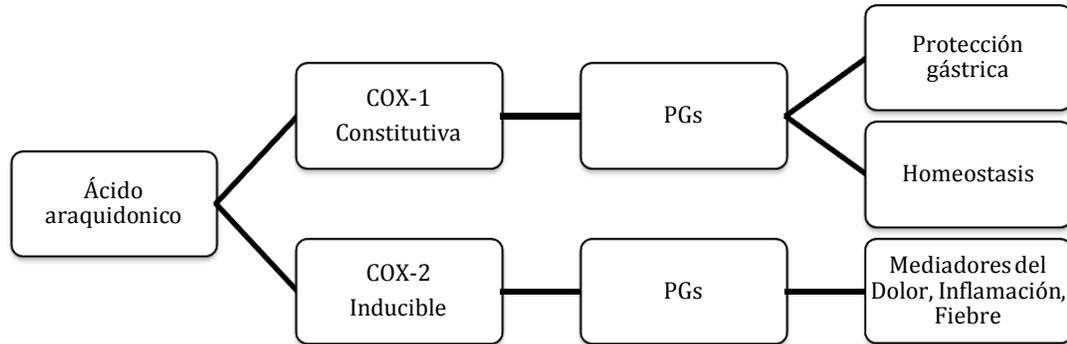
Los AINEs actúan inhibiendo las cicloxigenasas (COXs), enzimas que convierten el ácido araquidónico (liberado desde los fosfolípidos de membrana por fosfolipasas) a prostanoides tales como las prostaglandinas (PGs). Dos formas de COX están bien identificadas: COX-1, considerada una enzima constitutiva involucrada en la protección de la mucosa gástrica, en la manutención del flujo sanguíneo renal y en promover la agregación plaquetaria. La enzima COX-2, con un 60% de homología con la COX-1, pero que es codificada por un gen diferente. Ésta es inducida por estímulos inflamatorios y citoquinas liberadas por células migratorias y otras, y por el estrés en las células vasculares endoteliales.⁽²⁹⁾

Peroxidasas de COX-1 y COX-2 y sus sitios activos se relacionan estrechamente al de la mieloperoxidasa, la enzima del neutrófilo que cataliza la función peroxidasa de las enzimas que convierten PGG₂ a PGH₂ la cual es el punto de partida para la formación de varios prostanoides tales como PGE₂, prostaciclina y tromboxano A₂.⁽³⁰⁾

La síntesis de PGs parece estar compartimentalizada. Según este esquema, concentraciones bajas de ácido araquidónico, ya sea principalmente convertido a PGH₂ por COX-2 cuando ambas isoenzimas están presentes en la célula. El intermedio, PGH₂, se convierte entonces a PGE₂. Esto se denomina respuesta tardía, porque esta senda requiere la inducción de citoquinas en las células inflamatorias, aunque es probable que sea constitutivo en las células del sistema nervioso central. Por otro lado, el sistema inmediato utiliza COX-1 cuando existen altas concentraciones disponibles de ácido araquidónico, o través de concentraciones altas de material exógeno, o por la activación “explosiva” de fosfolipasa citosólica A₂-[®] (cPLA₂-[®]) por el ionóforo de calcio.⁽³¹⁾ Este esquema se ha desarrollado de los macrófagos y su validez general permanece establecida. Las acciones analgésicas de los AINEs pueden ser disociadas de los efectos antiinflamatorios, y esto puede reflejar acciones espinales y supraespinales adicionales de los AINEs para inhibir varios

aspectos del procesamiento central del dolor. Ambas COX-1 y COX-2 contribuyen a la producción espinal y supraespinal de prostanoïdes que siguen a la injuria y la inflamación.⁽³²⁾

Figura 2: teoría actual sobre la cascada araquidónica.



La significativa actividad anti-inflamatoria de los AINEs es enriquecida con un 80% o más de inhibición de COX-2; los diferentes efectos adversos de los AINEs serán determinados por la proporción en la que ellos inhiben la COX-1, en relación a la dosis. Sin embargo, la tasa de riesgo-beneficio de los AINEs no está determinada solamente por sus efectos en el tracto gastrointestinal, ya que la inhibición de la COX-2 está también asociada con una reducción en la síntesis de prostaglandinas importantes en la preservación de la función renal. Actualmente, el descubrimiento que COX-2 es sobreexpresada en los cánceres colon rectal y de próstata, y que parece tener un rol en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, sugiere que los próximos roles de los AINEs se pueden extender para incorporar la profilaxis de estas condiciones.⁽²⁹⁾

Hoy existe gran evidencia que los AINEs tienen un mecanismo de acción central agregado a los mecanismos periféricos. Este efecto puede ser el resultado de la interferencia en la formación de prostaglandinas en el SNC.

Alternativamente, la acción central puede ser estar mediada por péptidos opioides endógenos o bloqueo de la liberación de 5-HT. Así mismo un

mecanismo que involucra la inhibición de la activación del receptor NMDA o aminoácido excitatorio, ha sido también planteado.⁽³³⁾

Actualmente, se ha reconocido una variante de isoforma COX, llamada COX-3, esta se encuentra compuesta por el RNAm de COX-1 que retiene el intron-1. Esta proteína posee limitada actividad en la síntesis de prostaglandinas relativa a COX-1, pero drogas analgésicas/antipiréticas tales como paracetamol y metamizol preferencialmente inhiben su actividad. Comparaciones muestran que el intrón-1 es de tamaño similar en todas las especies. Por ejemplo, está fuera del margen en humanos y roedores y requeriría mecanismos accesorios tales como el uso de sitios de unión alternativos, o en RNA modificado para fabricar una proteínas funcional.⁽³⁰⁾ . En el ser humano, el RNA mensajero de la COX-3 es más cuantioso en la corteza cerebral, médula espinal y en el corazón

5.2- Funciones de los AINEs

5.2.1-Acción analgésica:

Se pueden considerar a los AINEs como analgésicos leves, sin embargo, se alcanza una actividad antiálgica de intensidad moderada a media.(7,28)

Esta actividad se encuentra ligada íntimamente a su efecto antiinflamatorio.

Cuando existe la disminución de prostaglandinas incita que disminuya el umbral de conducción de información dolorosa hasta el sistema nervioso central. Con respecto a las cefaleas, probablemente el alivio se deba a una menor vasodilatación consecuencia de la menor síntesis de prostaglandinas.⁽³⁴⁾

5.2.2-Acción antiinflamatoria:

Se puede ver una labor especialmente en la etapa vascular del proceso inflamatorio y escaso o nulo efecto sobre la etapa de reparación. Al inhibir las COXs, bloquean la formación de prostaglandinas, las que junto a la histamina, serotonina y bradicinina son neuromoduladores destacados de la inflamación.⁽³³⁾

5.2.3-Acción antipirética:

En Caso de la fiebre, esta puede ser resultado de un estado infeccioso o fruto de un daño tisular, es en estos casos que aumentará la formación de citoquinas tales como IL-1 β , IL-6, TNFalfa, interferones alfa y beta, estimulando la síntesis de PGE2 en los órganos circumventriculares y cerca del área preóptica hipotalámica, que a su vez, mediante el aumento del AMP cíclico, obliga al hipotálamo a incrementar la temperatura corporal aumentando la generación de calor y disminuyendo la pérdida del mismo. Entonces estos fármacos suprimirán la respuesta al inhibir la síntesis de PGE2. ⁽³⁵⁾

5.2.4-Acción antiagregante plaquetario:

Las drogas más considerablemente estudiadas por su acción antiplaquetaria son las capaces de inhibir las COXs.

Un grupo de ellas, dentro de las cuales se encuentra la aspirina y otros AINEs. Inhiben la COX plaquetaria; Es así que la aspirina es la única capaz de realizar esta función de manera irreversible, tendrá efecto antiplaquetario con una sola dosis de esta droga el cual puede persistir durante 5 a 7 días, que es el tiempo de vida plaquetario. ⁽³⁶⁾

Distinguido es el uso de dosis bajas de aspirina para la profilaxis de fenómenos tromboembólicos coronarios y cerebrovasculares. Estos beneficios se obtienen ya que se favorece el balance hacia la formación de prostaciclina en lugar de tromboxano, pues la formación de este último se ve disminuida mediante el bloqueo irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria. ⁽³⁷⁾

5.2.5-Labor de Parto

EL parto prematuro se verá retardado al inhibir los AINEs la síntesis de prostaglandinas. Un ejemplo de parto prematuro es el que produce por infección uterina, donde la liberación de factores endógenos incrementa la síntesis de prostaglandinas mediante una “up- regulation” de la COX-2, desencadenando las contracciones. Es así de esta manera que bloqueadores COX-2 selectivos

pueden ser usados para posponer el parto sin los efectos colaterales de los AINEs tradicionales no selectivos. ⁽³⁸⁾

La acción de estos fármacos es principalmente periférica, aunque investigaciones recientes le conceden un papel importante en las funciones a nivel del SNC.⁽⁷⁾

Hoy en día gran parte de los AINEs utilizables inhiben las actividades de la ciclooxigenasa 1 (COX 1 constitutiva) y ciclooxigenasa 2 (COX 2 inducida en el sitio de la inflamación). Donde la COX 1 es la forma constitutiva de una enzima que produce prostaglandinas protectoras y la COX 2 es la forma inductora de una enzima cuya concentración aumenta de manera significativa la duración de la inflamación. Se cree que la inhibición de COX 2 media las acciones antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias de los antiinflamatorios no esteroideos, pero la inhibición simultánea de COX 1 ocasiona efectos colaterales no deseados. Es por esto que se declara una visible ventaja terapéutica de los inhibidores específicos de COX 2.^(7,25)

5.3.- Fármacos analgésicos más comunes en odontología: ^(39,40)

Dentro del campo odontológico la consulta más frecuente de los pacientes es a causa de dolores de diferentes índole, es por esto que se ha masificado el uso de analgésicos, por lo que es de suma importancia conocer los analgésicos antiinflamatorio más usados en el territorio maxilofacial.

Diclofenaco: Derivado del ácido fenilacético, presenta acciones analgésicas y antiinflamatorias. Se puede administrar por vía oral, rectal y parenteral. Su posología en adultos es de 50 a 100mg cada 8 horas y su uso en pacientes pediátricos no es recomendado.

Ibuprofeno: Derivado del ácido propiónico, presenta acciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Se presenta como comprimidos, supositorios y

suspensión. Su posología en adultos es de 400 a 600 mg cada 8 horas, y en pacientes pediátricos es un excelente antipirético en concentración de 5mg/kg/dosis si la fiebre es menor o igual a 39°. En el caso de exceder esta temperatura se recomienda 10mg/kg/dosis.

Ketoprofeno: Derivado del ácido propiónico, presenta acciones antiinflamatorias, analgésicas y antirreumáticas. Se puede administrar por vía oral, retal y parenteral, su posología es de 50mg cada 6 horas o de 100mg cada 8 horas. En pacientes pediátricos la concentración es de 1,5 a 2mg/kg cada 8 horas.

Ketorolaco trometamina: Derivado del ácido pirrolacético, presenta acciones analgésicas y antiinflamatorias para el dolor postoperatorio. Se puede administrar tanto por vía oral como parenteral. Los comprimidos orales son de 10mg cada 8 horas, mientras que por la vía parenteral su administración es de 30mg cada 8 horas, no se recomienda uso en pacientes pediátricos.

Naproxeno: Derivado del ácido propiónico, sus acciones son antiinflamatorias, analgésicas y antirreumáticas. Se presenta como comprimidos y supositorios donde su posología en pacientes adultos es de 275 a 550mg cada 12 horas. La posología en pacientes infantiles es de 5mg/kg cada 12 horas.

Clonixinato de lisina: Derivado del ácido nicotínico, presenta excelentes acciones analgésicas y antipiréticas. Se recomienda su uso en dolores postoperatorios de origen dental. Se puede administrar por vía oral como parenteral. Su posología en pacientes adultos es de 125mg cada 6 horas.

Paracetamol: Derivado de la acetanilida, presenta acciones analgésicas y antipiréticas, este es prácticamente atóxico en dosis terapéuticas, lo cual lo hace seguro en lo que respecta a alérgicos a otros AINEs y embarazadas.

Posee una muy baja fijación a proteínas de los AINEs (menos al 20%), lo que reduce la interferencia con una gran cantidad de medicamentos.

Independiente a lo anterior, se asociará a alteraciones en células sanguíneas (trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia) cuando se administra prolongadamente. Presenta múltiples presentaciones que le permite ser administrado tanto por vía enteral como parenteral. Su posología en pacientes adultos es de 500mg cada 6 horas, aunque se ha demostrado su máxima acción analgésica con concentraciones de 1gr cada 8 horas. En pacientes pediátricos la posología es de 5 a 10mg/kg cada 8 horas.

El acetaminofeno o paracetamol, no debería ser considerado en estricto rigor en el grupo de los AINEs ya que escasea, al menos clínicamente de efectividad antiinflamatoria. Tanto acción antiálgica como antipirética es similar a la del ácido acetilsalicílico, por lo que es considerado para el tratamiento del dolor leve a moderado. Su mecanismo de acción es por bloqueo de la COX 3.

Nimesulida: Fármaco no ácido derivado de las sulfoanilidas, presenta acciones analgésicas y antipiréticas. Es un fármaco que inhibe selectivamente a la ciclooxigenasa 2 (COX 2), lo que disminuye las posibilidades de reacciones adversas. Su posología es sólo en pacientes adultos y es de 100mg cada 12 horas.

Meloxicam: Derivado de los oxicams, presenta acciones analgésicas, antiinflamatorias y antirreumáticas. Presenta al igual que la nimesulida, acción selectiva sobre la ciclooxigenasa 2 (COX 2). Su posología es de 7,5mg cada 12 horas o de 15mg cada 24 horas. No es recomendado el uso de este fármaco en niños.

Celecoxib: Fármaco de la familia de los coxibs, que inhiben específicamente a la ciclooxigenasa 2 (COX 2), lo que disminuye los efectos adversos en relación a los demás AINEs. Presenta acciones analgésicas antiinflamatorias y su posología es de 100mg cada 12 horas o de 200mg cada 24 horas. No se ha evaluado su efecto sobre los pacientes pediátricos

Fig.3 Cuadro resumen: AINEs de uso odontológico

Fármaco	Presentación	Dosis adulto	Dosis pediátrica
Diclofenaco	Comprimidos Supositorios Ampollas	50-100mg/8hrs	No recomendado
Ibuprofeno	Comprimidos Supositorios Suspensión	400-600mg/8hrs	5-10mg/kg/cada 8hrs
Ketoprofeno	Comprimidos Supositorios Ampollas	50-100mg/8hrs	1,5-2mg/kg/cada 8hrs
Ketorolaco	Comprimidos Ampollas	10mg/8hrs 30mg/8hrs IM-EV	No recomendado
Naproxeno	Comprimidos Supositorios	275-550mg/12hrs	5mg/kg/cada 12hrs
Meloxicam	Comprimidos Supositorios	7,5mg/12hrs 15mg/24hrs	No recomendado
Paracetamol	Comprimidos Supositorios Ampollas Suspensión	500mg/6hrs 1000mg/8hrs	10-15mg/kg/cada 8hrs
Nimesulida	Comprimidos	100mg/12hrs	No recomendado
Celecoxib	Comprimidos	100mg/12hrs 200mg/24hrs	No evaluado en niños
Clonixinato de lisina	Comprimidos Ampollas	125mg/6hrs	No recomendado

5.4- Efectos Adversos de los AINEs

Bien sabido es que a pesar de poseer abundante actividades terapéuticas, los AINEs comparten también varios efectos colaterales. La tendencia a producir manifestaciones tóxicas puede diferir en gran medida entre los distintos AINEs.
(34)

Cualquier respuesta no deseada y no intencionada que sucede con una dosis terapéutica se llamará reacción adversa a la droga.

Resultan de su efecto farmacológico o con mucha menor frecuencia, de reacciones tóxicas o idiosincrásicas, ⁽⁴¹⁾ entre ellos se mencionan:

5.4.1-Ulceración Gastro-Intestinal

Será la más común de las complicaciones y frecuentemente se acompaña de anemia secundaria e hipoproteïnemia debido a la pérdida sanguínea y plasmática respectivamente. Con respecto a este tipo de problema los AINEs variarán significativamente en cuanto a la capacidad de generar esto. El mecanismo involucrado trata de irritación local y la inhibición en la síntesis de PGE1 y PGE1 α , las cuales son responsable de inhibir la secreción gástrica y promover la producción del mucus citoprotectivo en el tracto gastrointestinal.
(34)

Existirán factores de riesgo relacionados con las complicaciones gastrointestinales en pacientes que toman AINEs serán los siguientes:

- Edad > 65 años
- Antecedentes de úlcera
- Infección por *Helicobacter pylori*
- Comorbilidades graves

Como también se tendrán factores de riesgo relacionados con el tratamiento en el que se incluyen los siguientes:

- Dosis de AINE
- Combinación de > 1 AINE
- Uso concomitante de aspirina

- Uso concomitante de corticosteroides
- Uso concomitante de anticoagulantes y agentes antiplaquetarios

5.4.2- Efectos renales

Insuficiencia renal y “nefropatía asociada con analgésicos” pueden ser causadas por los AINEs, por lo que deben evitarse si es posible o utilizarse a la dosis más baja efectiva durante el período más breve posible en pacientes con insuficiencia renal . Sin embargo, en los adultos con función renal normal en el preoperatorio, los AINEs utilizados para el manejo del dolor postoperatorio reducen ligeramente la función renal y de forma transitoria, por lo que no es clínicamente importante ⁽³⁹⁾

5.4.3-Bloqueo de la agregación plaquetaria

En la cascada de eicosanoides generada por COXs se encontrarán el tromboxano y prostaciclina. Su función es la de integrar en parte el sistema de hemostasia local del vaso sanguíneo junto con las plaquetas y factores de coagulación.

Es así que la prostaciclina, favorecerá la acción antiagregante y vasodilatadora, y será, la sustancia más poderosa conocida con estas funciones. ⁽³⁷⁾

Se debilita la adhesión plaquetaria mediante la disminución de tromboxano A2 plaquetario, cuando se administra un AINEs, lo que generará una tendencia al sangrado

Además, los AINEs no selectivos inhiben la agregación plaquetaria, prolongando así el tiempo de sangrado. El tratamiento preoperatorio con inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener una ventaja en los casos de cirugía, debido a que estos no afectan la función plaquetaria, evitando así el posterior sangrado. ⁽³⁹⁾

5.4.4-Inhibición de la Motilidad Uterina

Con respecto al retraso del parto, es cierto que la administración de AINEs se describió como una posibilidad terapéutica, pero también puede ser

considerado como un efecto adverso en circunstancias particulares. Para fundamentar esto el mecanismo será la habilidad de los AINEs para inhibir la síntesis de prostaglandinas, particularmente la PGF2 α , pues son ellas las responsables de la contracción uterina en el momento del parto. ⁽³⁸⁾

5.4.5-Reacciones de Hipersensibilidad

Se puede decir que entre los medicamentos que más producen reacciones adversas se encuentran los AINEs. Entre los síntomas clínicos más frecuentes se incluirán el shock anafiláctico, broncoespasmo, urticaria, angioedema y erupciones cutáneas. ⁽⁴²⁾

A pesar de que la aspirina es uno de los AINEs más utilizados en el mundo, esta presenta múltiples efectos adversos tan antiguos como su primer uso. Los trastornos renales y gastrointestinales son los más corrientes, pero los efectos adversos respiratorios también son comunes pues aproximadamente el 10% de los adultos asmáticos son intolerantes a la aspirina. Muchos de estos pacientes presentan la llamada triada de la sensibilidad salicílica que incluye rinosinusitis crónica, poliposis nasal y asma severa. ⁽⁴³⁾

Es por esto que los AINEs deben usarse con precaución en pacientes con cualquier grado de asma. Ya que alrededor del 5% de los pacientes experimentará “asma sensible a la aspirina”; lamentablemente el mecanismo exacto de esto es desconocido, pero se cree posible que esté relacionado con la inhibición de las enzimas COX.

5.5.- AINEs inhibidores específicos de ciclooxigenasa 2

Es de suma importancia poseer el manejo de fármacos inhibidores específicos de COX-2 con el objetivo de obtener niveles terapéuticos de alivio del dolor y manejo de inflamación sin tener los indeseados efectos adversos que trae la inhibición de COX-1 que se presentan al utilizar AINEs no específicos. ⁽³⁾

En la práctica clínica odontológica, aquel que cobra una real importancia es el Celecoxib.

Este fármaco es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 dentro del intervalo de dosis utilizado en la práctica clínica (200-400 mg al día) y que se administra por vía oral. En dichas dosis no se observó una inhibición estadísticamente significativa de la COX-1 en los estudios clínicos realizados.

Las actividades antiplaquetarias de algunos AINEs se diferencian en que inhiben a la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener relevancia clínica en pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas. Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente endotelial), sin afectar al tromboxano de las plaquetas.

Después de la administración de altas dosis de celecoxib se puede observar un efecto dosis-dependiente sobre la formación del TxB₂. A pesar de lo antes mencionado, en pequeños estudios de administración a voluntarios sanos de dosis múltiples de 600 mg dos veces al día (tres veces la dosis máxima recomendada), celecoxib no ejerció ningún efecto sobre la agregación plaquetaria ni sobre el tiempo de hemorragia en comparación con placebo.

Se evaluó la eficacia del celecoxib en el tratamiento de la inflamación y del dolor. Celecoxib a dosis diarias de 200 mg-400 mg proporcionó alivio del dolor en un plazo de 24 horas tras la administración de la dosis. En estos estudios se demostró que celecoxib a dosis de 100 mg dos veces al día, 200 mg una vez al día, 200 mg dos veces al día y 400 mg una vez al día mejoró de forma significativa el dolor.

Ya que con el celecoxib se puede incrementar el riesgo cardiovascular con la dosis y la duración del tratamiento, se debe dar importancia a la dosis diaria efectiva más baja y a la duración del tratamiento más corta posible. Se debe evaluar constantemente la necesidad de alivia sintomático y la respuesta al tratamiento.

La dosis diaria máxima recomendada es de 400 mg para todas las indicaciones.

Se escasea en casos de sobredosis la experiencia clínica. Se han administrado a sujetos sanos, dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis múltiples de hasta 1.200 mg dos veces al día durante nueve días, sin efectos adversos clínicamente significativos. De presentarse un caso de sospecha de sobredosis, el tratamiento deberá sustituirse con apoyo médico, p.ej.: eliminación del contenido gástrico, supervisión clínica y, si fuera necesario, institución de tratamiento sintomático.

Se debe saber que en este tipo de casos no es probable que la diálisis sea un método eficaz de eliminación del fármaco debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas.

5.5.1-Propiedades farmacocinéticas:

El celecoxib posee una buena absorción, la que alcanza concentraciones plasmáticas máximas en torno a las 2-3 horas. Cuando se administra junto a alimentos, principalmente, ricos en grasas, se retrasará su absorción alrededor de una hora

Este se eliminará principalmente por el metabolismo. La variabilidad interindividual en la exposición a celecoxib es de unas 10 veces.

El Celecoxib presenta una farmacocinética independiente del tiempo y de la dosis en el rango de dosis terapéuticas. La unión a proteínas plasmáticas es del 97% a concentraciones plasmáticas terapéuticas y el fármaco no se une de forma preferente a los eritrocitos. La semivida de eliminación es de 8-12 horas. Las concentraciones plasmáticas del estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5 días de tratamiento. La actividad farmacológica se debe a su principio activo original. Los metabolitos principales encontrados en la circulación no presentan una actividad inhibitoria detectable sobre la COX-1 o la COX-2.

Es por esto que tomar la decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.

Es por esto que podemos mencionar el uso en la población de edad avanzada y pediátrica.

En Población de edad avanzada (mayores de 65 años): como en el caso de adultos más jóvenes, se debe utilizar inicialmente la dosis de 200 mg al día. Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a 200 mg dos veces al día. Se deberá tener especial precaución con aquellos ancianos con un peso inferior a 50 kg.

Población pediátrica: El uso de celecoxib en niños no está indicado (pacientes menores de 12 años de edad).

5.5.2-Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Hipersensibilidad conocida a sulfamidas.
- Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal.
- Pacientes que hayan experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores de la COX-2.
- En el embarazo y en mujeres con potencial para concebir, salvo que utilicen un método efectivo de contracepción. Se ha demostrado que celecoxib causa malformaciones en las dos especies animales estudiadas. El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse.
- Lactancia.
- Disfunción hepática grave.
- Pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Insuficiencia cardiaca congestiva

- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecida.

5.5.3-Advertencias y precauciones

Se han encontrado casos con complicaciones del aparato digestivo superior (perforaciones, úlceras o hemorragias), algunas de ellas con consecuencias mortales, en pacientes tratados con celecoxib. Es por esto que se recomienda precaución en el caso de pacientes con alto riesgo de complicaciones digestivas asociadas a los AINEs, pacientes de edad avanzada, pacientes que estén recibiendo algún otro tipo de AINE o ácido acetilsalicílico, y pacientes con antecedentes de enfermedad digestiva, como úlcera y hemorragia digestiva.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, cuando se administra conjuntamente celecoxib con ácido acetilsalicílico (incluso en pequeñas dosis) se incrementa adicionalmente el riesgo de efectos adversos digestivos (ulceración gastrointestinal u otras complicaciones gastrointestinales).

No se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad digestiva entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico en comparación con AINE + ácido acetilsalicílico en los ensayos clínicos a largo plazo.

Pero se debe evitar el uso concomitante de celecoxib con un AINE diferente al ácido acetilsalicílico.

Por otro lado se ha observado un incremento del número de acontecimientos cardiovasculares graves, principalmente infarto de miocardio, en un ensayo controlado con placebo, de larga duración, en pacientes con poliposis adenomatosa esporádica en tratamiento con celecoxib a unas dosis de 200 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día, en comparación con placebo.

Es sabido que el tratamiento con celecoxib el riesgo cardiovascular puede aumentar significativamente con la dosis y duración del tratamiento, por lo que como medida se debe considerar utilizar la dosis efectiva diaria más baja y la

duración del tratamiento más corto posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis.

Es por esto que se deberá tener precaución en los pacientes que presenten factores de riesgo relevantes para el desarrollo de acontecimientos cardiovasculares (p.ej.: pacientes con hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) estos sólo podrán ser tratados con celecoxib, después de una cuidadosa valoración.

En pacientes que presenten tratamientos antiagregantes, no se debe interrumpir la terapia, ya que los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de las enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, y no producen ningún efecto antiplaquetario.

En algunos paciente que se le han administrado celecoxib se ha detectado efectos secundarios como la retención de líquidos y edema, se una manera similar a lo que ocurre con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas

Por lo tanto, celecoxib debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en pacientes con edema preexistente por cualquier otra razón, ya que la inhibición de las prostaglandinas puede producir un deterioro de la función renal y retención de líquidos. También se requiere precaución en pacientes que tengan un tratamiento con diuréticos o que presenten riesgo de hipovolemia.

Celecoxib, como el resto de los AINEs, puede producir una hipertensión o la hipertensión ya existente, lo cual puede contribuir al aumento de la incidencia

de eventos cardiovasculares. Por tanto, se debe monitorizar cuidadosamente la presión arterial al inicio del tratamiento con celecoxib y a lo largo del mismo.

En pacientes añosos es más probable el compromiso de la función renal y la disfunción cardíaca, y, por tanto, debe mantenerse una supervisión médica adecuada.

Como ya se ha nombrado, el celecoxib, como también los AINEs, pueden causar toxicidad renal. En ensayos clínicos se han mostrado efectos renales similares a los contemplados con otros AINEs. Los pacientes con alto riesgo de presentar toxicidad renal son aquellos con la función renal alterada, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II y los ancianos. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento con celecoxib.

Se debe advertir de algunos casos de reacciones hepáticas graves con celecoxib que incluyeron hepatitis fulminante (algunas con desenlace mortal), necrosis hepática, e insuficiencia hepática (algunas con desenlace mortal o que requirieron trasplante hepático). Según lo documentado en tratamiento con celecoxib, se pudo identificar que el primer mes presenta la mayor cantidad de las reacciones hepáticas graves

En caso de identificar efectos secundarios como aquellos antes mencionados se debe proceder a la interrupción del tratamiento, esto si se ve un deterioro de la función de los órganos y sistemas.

Celecoxib inhibe el CYP2D6. Aunque no es un inhibidor potente de esta enzima, puede ser necesaria una reducción de la dosis de medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6 y cuyas dosis se establecen individualmente.

Los pacientes que presenten una metabolización lenta por el CYP2C9 deben ser tratados con precaución.

Si bien se reporta en un bajo porcentaje casos de reacciones cutáneas graves, entre ellas mortales, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al uso de celecoxib. Todo lo anterior ocurre en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento

Se han notificado también reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema y exantema medicamentoso con eosinofilia y síndromes sistémicos (DRESS o síndrome de hipersensibilidad medicamentosa)) en pacientes que recibían celecoxib.

Los pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas o a cualquier medicamento pueden tener un mayor riesgo de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad. El tratamiento con celecoxib debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Se debe saber que celecoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Por último, en paciente con terapia asociada a warfarina, se han tpresentado acontecimientos hemorrágicos de alta gravedad. Deberá tenerse precaución cuando se asocie celecoxib con warfarina y otros anticoagulantes orales.

DISCUSIÓN

El dolor es definido como “una sensación y experiencia sensorial desagradable asociada con un daño tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño”.⁽¹⁾

Lograr un efectivo control del dolor es uno de los desafíos más importantes en la odontología.⁽⁴⁴⁾ El dolor asociado al ámbito odontológico contribuye a generar aprensión sobre el cuidado dental, y los pacientes suelen frecuentemente manifestarse muy nerviosos o asustados de tener que recibir tratamiento dental.⁽⁴⁴⁾

El dolor puede estar originado debido a patología dental preexistente, como consecuencia de traumatismos de la región oro facial, o incluso a procedimientos quirúrgicos efectuados en los pacientes⁽³⁾. El dolor postoperatorio tiene una causa principalmente de origen inflamatorio, y es producido por un aumento en la síntesis de prostaglandinas.⁽⁴⁵⁾ Estudios que investigan el curso de la sintomatología dolorosa demostraron que la mayoría de los pacientes experimentaron los niveles más altos de sintomatología dolorosa postoperatoria en el mismo día del procedimiento quirúrgico, especialmente entre las primeras 3 a 5 horas luego de dicho procedimiento.⁽⁴⁵⁾

El dolor generado durante el procedimiento odontológico es controlado mediante el uso de anestésicos locales, sin embargo el control del dolor postoperatorio es usualmente inadecuado, ya sea por un insuficiente nivel de alivio de dicho dolor o por la aparición de inaceptables efectos secundarios indeseados.⁽⁴⁴⁾ En adición, el control inadecuado del dolor durante el período postoperatorio inmediato puede contribuir al desarrollo de hiperalgesia, desencadenando un mayor dolor en las futuras etapas de la recuperación.⁽⁴⁴⁾

Existe una gran variedad de agentes capaces de producir un poderoso y selectivo efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel preclínico, en animales, como a nivel clínico, en el ser humano. (26)

Podemos mencionar:

1. Fármacos no narcóticos o Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
2. Fármacos narcóticos u opioides
3. Antiinflamatorios esteroideos o glucocorticoides.

Con respecto a los opioides se puede mencionar que son usados para el manejo del dolor dental y se debe considerar si acetaminofen o AINEs por si solos no son suficientes. Los opioides actúan a nivel de sistema nervioso central por unión a receptores μ -opioides.

Estos suelen ser efectivos para el alivio de dolor de moderado a severo. Pero presentan efectos adversos importantes, incluyendo nausea, vómito, mareo, sedación, constipación y depresión respiratoria. El riesgo de estos efectos adversos varía con diferentes fármacos de este tipo. Por lo que son poco usados para el manejo del dolor de origen dental.⁽¹⁾

Es por esto que en los últimos 40 años, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se han utilizado ampliamente para tratar diversos tipos de dolor agudo y crónico.⁽³⁹⁾ Aunque los AINEs alivian los síntomas, tienen efectos adversos significativos, siendo los más notables la toxicidad gastrointestinal superior (estómago y duodeno).⁽³⁹⁾ El uso de AINEs lleva a la hospitalización debido a las complicaciones de la úlcera (sangrado y perforación) en aproximadamente el 1% de los usuarios anualmente y puede causar miles de muertes cada año.⁽⁴⁶⁾

El daño tisular y otros estímulos proinflamatorios activan fosfolipasas, que en respuesta liberan ácido araquidónico de las membranas celulares.⁽⁴⁴⁾ El ácido araquidónico en consecuencia va a producir el sustrato para las enzimas ciclooxigenasas (COX) y lipooxigenasas, llevando a la síntesis de varios eicosanoides.⁽⁴⁴⁾ La presencia de COX determina la tasa de formación en la síntesis de las prostaglandinas.⁽⁴⁴⁾ La enzima Ciclooxigenasa cataliza el primer paso de la síntesis de prostanoides implicados en la patogénesis del dolor inflamatorio.⁽⁴⁷⁾

La isoenzima COX-1 se expresa constitutivamente en muchos tejidos, incluyendo la mucosa gastrointestinal, donde se prescribe prostaglandinas mucoprotectoras, inicia la agregación plaquetaria y regula el flujo sanguíneo renal. ⁽⁴⁴⁾ La isoenzima COX-2 se induce a generar prostaglandinas que median la inflamación que contribuye al dolor, edema y destrucción de tejidos. ⁽⁴⁴⁾ La COX-2 también se expresa en el cerebro y los riñones, donde juega un papel fisiológico indefinido. ⁽⁴⁶⁾ Basándose en estos descubrimientos se postuló que los efectos terapéuticos deseados de los AINEs eran atribuibles a la inhibición de COX-2, mientras que los efectos secundarios indeseados provenían de la inhibición de COX-1. ⁽⁴⁴⁾

AINEs no selectivos pueden inhibir isoenzimas COX-1 y COX-2 produciendo efectos terapéuticos y tóxicos, pero han probado ser altamente efectivos y seguros en el manejo del dolor agudo a corto plazo, como en el caso del dolor dental. ⁽⁴⁵⁾ Dosis terapéuticas de AINEs no selectivos dejan sangrado gastrointestinal e inhiben las prostaglandinas mucoprotectoras con su uso a largo plazo. ⁽⁴⁶⁾ Estos eventos condujeron al desarrollo de inhibidores selectivos de COX-2 que conservan a COX-1, manteniendo así el efecto protector de la mucosa gástrica ⁽⁴⁶⁾, otorgando el efecto terapéutico antiinflamatorio y analgésico otorgado por la inhibición de COX-2 y evitando la formación de los efectos secundarios indeseados provenientes de la inhibición de COX-1. ⁽⁴⁴⁾

Casi todos los AINEs comercializados hoy en día inhiben tanto a COX-1 como a COX-2, y muchos de ellos tienen mayor inhibición sobre COX-1. Sin embargo, no todos los AINEs son iguales. Algunos de ellos son mejores analgésicos, mientras que otros son mejores antiinflamatorios. Los AINEs también varían en el grado de efectos secundarios que producen. Debido a las claras diferencias existentes con respecto a la inhibición relativa sobre estas enzimas por los distintos AINEs, se ha estudiado la relación existente entre la inhibición sobre COX-1 y COX-2 por los AINEs más utilizados en la práctica clínica. Esta relación COX-2/COX-1 indica el grado de inhibición relativa sobre estas enzimas.

Valores elevados en esta relación son más deseables debido a que implica que el fármaco actúa inhibiendo con mayor selectividad a COX-2 que a COX-1. Estudios epidemiológicos demuestran que estos valores más altos se correlacionan estrechamente con un mejor perfil de seguridad en los AINEs. ⁽⁴⁵⁾ La relación de selectividad sobre COX-2/COX-1 de algunos de los fármacos más comúnmente utilizados en la práctica clínica se muestra en la siguiente tabla.

AINEs	Grado de afinidad por COX-2 sobre COX-1 *
Celecoxib	7
Meloxicam	4
Ácido acetil salicílico	3,12
Ibuprofeno	1,78
Naproxeno	0,88
Ketorolaco	0,68

*Un valor mayor a 1 indica mayor inhibición sobre COX-2 que sobre COX-1. Valores más elevados indican menor inhibición sobre COX-1. ⁽⁴⁵⁾

Las razones para la selectividad de los AINEs sobre las diferentes COX no son completamente conocidas, pero una teoría es que COX-2 se ve más influenciada por fármacos capaces de atravesar con mayor eficiencia las membranas plasmáticas y los retículos endoplasmáticos. ⁽⁴⁵⁾

El odontólogo debe evaluar la utilidad de los inhibidores de la COX-2 en la práctica odontológica. ⁽⁴⁶⁾ Debe realizar una evaluación del perfil de interacción farmacológica de los AINEs y de los inhibidores de la COX-2 y el profesional debe determinar si los inhibidores de la COX-2 son más ventajosos e igual de eficaces que los AINEs como agente terapéutico en la Odontología. ⁽⁴⁶⁾ Las contraindicaciones para el uso de cualquiera de las clases de fármacos son pacientes con antecedentes de insuficiencia renal o hepática; Hipersensibilidad al ácido acetil salicílico, al fármaco específico o a la clase de fármacos; Y la

precaución para aquellos con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión o asma. ⁽⁴⁶⁾ El riesgo de toxicidad gastrointestinal asociado con los inhibidores selectivos de la COX-2 es menor que el de los AINEs no selectivos. ⁽⁴⁶⁾ Cuando AINEs no selectivos son prescritos continuamente por varias semanas o meses, los riesgos gastrointestinales, ulceraciones, sangrado y toxicidad renal se incrementan. Este riesgo de toxicidad aumenta en la población geriátrica. Existe entonces un deterioro de la función hemostática, y daño renal durante las terapias de larga duración. ^(1,53)

Se ha reportado que el 15 a 20% de los pacientes en tratamiento de larga duración con AINEs desarrollaron úlcera péptica, y casi un 3% de este grupo experimentó hemorragia gastrointestinal o perforación en algún punto del tratamiento. Todos los AINEs están asociados con toxicidad gastrointestinal. Se recomienda entonces que se utilicen AINEs con un bajo riesgo de toxicidad y que se utilicen con la dosis mínima recomendada. Del riesgo más alto al más bajo, los AINEs asociados con toxicidad gastrointestinal significativa incluyen ketoprofeno, ketorolaco, diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno. ^(45,54)

Cuando se utilizan AINEs no selectivos para el tratamiento de afecciones inflamatorias a largo plazo, a menudo se recetan junto con un inhibidor de la bomba de protones para reducir las posibilidades de generar efectos secundarios gastrointestinales. ⁽⁴⁸⁾

Además, los AINEs no selectivos inhiben la agregación plaquetaria, prolongando así el tiempo de sangrado. ⁽⁴⁶⁾ Estudios *in vivo* trataron de demostrar la selectividad de Celecoxib a COX-2 administrando 200mg vía oral previo a la extracción de terceros molares impactados. ⁽⁴⁴⁾ Los resultados demostraron que no tenía efecto sobre el Tromboxano (metabolito del ácido araquidónico responsable de la agregación plaquetaria) y que producía una inhibición consistente de la Prostaglandina E2 (Responsable del dolor y la inflamación). ⁽⁴⁴⁾ En algunos campos de la cirugía ha habido preocupación por el uso preoperatorio e intraoperatorio de AINEs debido a la coagulación deteriorada y consecuente sangrado perioperatorio. Esto no se considera un

problema para los pacientes sometidos a cirugía oral. Los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden tener una ventaja porque no afectan a la función plaquetaria y pueden administrarse con seguridad antes de la intervención, evitando el posterior sangrado. ⁽⁴⁸⁾

El uso de AINEs no selectivos a largo plazo puede provocar daño renal. Se recomienda entonces la utilización de su dosis efectiva más baja y durante el período más breve posible en pacientes con insuficiencia renal. En el caso de los pacientes con función renal normal, los AINEs utilizados como tratamiento de analgesia postoperatoria reducen la función renal de forma ligera y transitoria, por lo que no es clínicamente significativo. ⁽⁴⁸⁾

En una revisión Cochrane, los autores estudiaron los resultados de 23 ensayos con 1459 participantes; No se identificaron casos de insuficiencia renal que requirieran diálisis y no se observó una reducción significativa en la producción de orina a lo largo de los ensayos. El riesgo de insuficiencia renal es mayor en pacientes de edad avanzada y aquellos con deshidratación o hipovolemia; Las dos últimas situaciones son poco probables en la práctica de cirugía oral de rutina ⁽⁴⁸⁾

En el caso de los pacientes con asma, el tratante debe tener especial cuidado al administrar AINEs, debido a que éstos pueden exacerbar dicha condición. Se cree que existe una relación entre el asma y las enzimas COX, pero su mecanismo es aún desconocido. También se piensa que los AINEs COX-2-selectivos, es decir, el celecoxib, tienen menos probabilidades de causar exacerbaciones de asma; Sin embargo, la seguridad de los inhibidores de la COX-2 durante las exacerbaciones agudas no está probada ⁽⁴⁸⁾

La mayor parte de los dolores que emanan de la configuración dolor dental surge de las condiciones preoperatorias (infección, inflamación) o de procedimientos (quirúrgico, inflamatorio). ⁽⁸⁾ Un modelo aceptado para evaluar la eficacia de los analgésicos para tratar el dolor agudo es la extracción de terceros molares. ⁽⁴⁶⁾ Es un modelo aceptado, sensible y validado para evaluar la eficacia de analgésicos en humanos. La extracción del tercer molar retenido

induce dolor que generalmente es consistente en severidad, permitiendo una buena discriminación entre analgésicos débiles y fuertes. En términos de porcentaje, después de la remoción quirúrgica de terceros molares el 63% de los pacientes sometidos a este procedimiento experimentan un dolor moderado y el 37% restante un dolor severo antes de requerir terapia analgésica. La naturaleza del dolor y su duración hacen a este modelo de dolor uno de los mejores para evaluar la eficacia de una gran variedad de analgésicos, y que hoy en día es uno de los más utilizados. ⁽¹⁾

Con respecto a la potencia analgésica, aunque celecoxib ha mostrado cierta efectividad, resultados de ensayos clínicos controlados en sujetos con dolor agudo postoperatorio no han mostrado alivio consistente del dolor después de una extracción de tercer molar.

A dosis de 200 mg, celecoxib produce analgesia superior a placebo, pero menor que ibuprofeno en dosis de 400 mg o dosis estándar de naproxeno. ⁽¹⁾

En otro estudio, una dosis única de celecoxib (200mg) otorgó una eficacia analgésica similar a la de la aspirina (650mg), pero inferior a la del ibuprofeno (400mg) y naproxeno (550mg), en cuanto al comienzo de alivio del dolor y peak de potencia analgésica. De hecho, incluso en dosis de 400mg, celecoxib aún fue inferior al naproxeno (550mg).

El período de latencia y los niveles de alivio de dolor de Celecoxib también fueron menos eficientes en comparación con el esquema analgésico de Ibuprofeno 600mg. ⁽⁴⁵⁾

Estudios de Asma A Khan y Raymond Dionne revelan que tanto el ibuprofeno como el celecoxib produjeron analgesia preventiva para pacientes con terceros molares removidos bajo anestesia local y sedación. (49)

En una reciente revisión Cochrane 25, los autores concluyeron que una dosis única de 400 mg de celecoxib administrada después de la operación tuvo un efecto similar a 400 mg de ibuprofeno. (48)

En general, los estudios de este modelo de dolor demostraron que los

inhibidores de la COX-2 no son más eficaces que los AINEs más antiguos y no selectivos. ⁽⁴⁶⁾

Sin embargo, se han descrito complicaciones cardiovasculares con el uso prolongado de estos fármacos. La mayor parte de los datos de diferentes estudios provienen del uso de celecoxib y rofecoxib; sin embargo existen otros fármacos inhibidores selectivos COX-2, como meloxicam, nimesulide, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib. La eficacia terapéutica ha sido evaluada en diferentes modelos, utilizando diferentes fármacos, a diferentes dosis, con resultados variables. ⁽¹⁾

Es importante destacar que existen estudios donde no hubo diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares entre los usuarios de celecoxib y AINEs no selectivos. ⁽⁴⁶⁾

En un estudio de cohorte retrospectivo basado en una gran población, no hubo aumento en el riesgo a corto plazo de infarto agudo al miocardio entre los usuarios de rofecoxib o celecoxib. ⁽⁴⁶⁾

Salomón *et al* realizó un estudio de casos y controles de 54.475 pacientes de 65 años de edad o mayores y concluyó que el rofecoxib se asoció con un riesgo elevado de infarto agudo de miocardio en comparación con celecoxib. Los resultados de este estudio fueron contrarios a los datos reportados anteriormente e indujeron a investigar si los eventos cardiovasculares son el resultado de todos los inhibidores selectivos de COX-2 o sólo el fármaco individual rofecoxib. ⁽⁴⁶⁾

En otro estudio se comparó la incidencia de eventos cardiovasculars entre pacientes que tomaron celecoxib de 200 mg, 400 mg y placebo. Los pacientes que tomaron 400 mg de celecoxib dos veces al día tuvieron un riesgo 3,4 veces mayor de un evento cardiovascular que los que tomaron placebo. Los pacientes que tomaron 200 mg de celecoxib dos veces al día también tuvieron un riesgo 2,5 veces mayor que el de los pacientes que tomaron placebo. ⁽⁴⁶⁾

En un estudio se comparó la incidencia de eventos cardiovasculares entre celecoxib, naproxeno y placebo. La tasa de eventos cardiovasculares asociados

con el uso de celecoxib fue similar a la del placebo, pero hubo un aumento del 50% en la tasa de ataques cardíacos o accidentes cerebrovasculares con naproxeno sódico en comparación con placebo. ⁽⁴⁶⁾

Graham *et al* comparó la exposición actual a los inhibidores de la COX-2 y los AINE no selectivos con la exposición remota a cualquier AINE, y el rofecoxib se comparó con el celecoxib. Concluyeron que el uso de rofecoxib (todas las dosis) aumentó el riesgo de enfermedad coronaria grave en comparación con el uso de celecoxib. Celecoxib no se asoció con ningún aumento del riesgo de eventos cardíacos en comparación con el uso a distancia de AINEs no selectivos, mientras que el uso de naproxeno parecía conferir un riesgo ligeramente mayor. ⁽³⁹⁾

Levesque *et al* ²⁴ evaluó la influencia de varios AINEs en el riesgo de un primer infarto agudo al miocardio en pacientes ancianos sin antecedentes de eventos cardiovasculares. Sus resultados proporcionaron pruebas de un mayor riesgo de infarto agudo al miocardio en los usuarios actuales de rofecoxib. Hubo un aumento adicional en el riesgo a dosis más altas. No se observó un aumento del riesgo con celecoxib u otros AINEs en estudio. ⁽⁴⁶⁾

Los resultados de estos estudios parecen apoyar la hipótesis de que los eventos cardiovasculares adversos están más relacionados con un fármaco en particular, el rofecoxib, que con la clase entera de los inhibidores de la COX-2. ⁽³⁹⁾

Kimmel *et al* ²⁵ aborda esta situación utilizando un diseño de casos y controles para estudiar los pacientes que presentan un primer infarto al miocardio no fatal. ⁽³⁹⁾

Como resultado, no se encontró evidencia de relación entre los inhibidores de la COX-2 sobre la toxicidad cardiovascular. Sin embargo, el uso de rofecoxib se asoció con un aumento estadísticamente significativo (2,72) en las probabilidades de infarto al miocardio en comparación con el uso de celecoxib. ⁽³⁹⁾

Además de destacar que los estudios han demostrado que el fármaco Rofecoxib puede causar efectos adversos cardiovasculares, ⁽⁵⁰⁾ su uso puede

ocasionar severas reacciones liquenoides en la cavidad oral.⁽⁵⁰⁾ Luego de un ensayo randomizado con placebo como control, el año 2004 Rofecoxib fue retirado del mercado mundial por el alto índice de eventos cardiovasculares asociados a su uso⁽⁵¹⁾. Los resultados fueron comprobados por múltiples estudios fármaco-epidemiológicos.⁽⁵¹⁾

En febrero de 2005, la FDA convocó un panel asesor para revisar la seguridad general de los inhibidores de la COX-2. Los panelistas votaron 31-1 para mantener celecoxib en el mercado. Sin embargo valdecoxib fue retirado del mercado en abril de 2005, debido a que la FDA declaró que los riesgos de dicho fármaco superaban a los beneficios.⁽³⁹⁾

El tratante debe sopesar los beneficios de reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal frente al mayor riesgo de un evento cardiovascular en este entorno agudo⁽⁵⁵⁾. Es importante que el médico se entere que en los estudios que involucran inhibidores de COX-2, no ocurrieron eventos cardiovasculares adversos a corto plazo.⁽⁵²⁾ Por lo tanto, podría ser indicado el uso de inhibidores de la COX-2 para el dolor en pacientes seleccionados con compromiso médico⁽⁵⁵⁾, con o sin enfermedad cardiovascular.⁽³⁹⁾

Sin embargo, los inhibidores de COX-2 son más costosos que los AINEs no selectivos (especialmente disponibles en formas genéricas),⁽³⁹⁾ no están disponibles sin receta⁽⁸⁾ y tienen contraindicaciones e interacciones de fármacos similares a los de AINEs no selectivos eficientes y menos costosos.⁽³⁹⁾ Sin embargo, cualquier paciente que experimenta dolor dental agudo que esté en alto riesgo de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación se beneficia de los inhibidores selectivos de la COX-2.⁽³⁹⁾

CONCLUSIÓN:

Hoy en día, tenemos a nuestro alcance una gran variedad de fármacos analgésicos, lo que nos da la posibilidad de seleccionar entre diferentes opciones. Dicha selección debe ser muy cuidadosa y para ello debemos aplicar principios farmacológicos firmes.

Los AINEs convencionales no selectivos son analgésicos muy útiles para el manejo del dolor postoperatorio; Sin embargo, sus efectos adversos deben ser tenidos en cuenta al momento de ser prescritos, y siempre es aconsejable usar la dosis efectiva más baja y durante la duración más corta posible.

Si bien dichos efectos adversos siempre deben tenerse en cuenta, esto no quiere decir que se deba evitar la prescripción de estos eficaces fármacos. Los efectos secundarios más graves, tales como el sangrado gastrointestinal y el aumento del riesgo de eventos trombóticos, sólo parecen ocurrir en el uso a largo plazo de los fármacos para las condiciones inflamatorias crónicas, y no para el uso a corto plazo del dolor postoperatorio según se requiera después de cirugía Oral.

Así mismo sucede con los Analgésicos a nivel central (opioides) estos suelen ser efectivos pero presentan efectos adversos importantes tales como mareo, sedación, náuseas y vómitos, por lo que a la hora de prescribirlos el odontólogo debe tener suma precaución, y solamente se debiesen prescribir cuando el caso así lo amerite

En general, los estudios han encontrado que los inhibidores selectivos de la COX-2 no son más eficaces que los AINEs no selectivos. Los beneficios notificados de los inhibidores selectivos de COX-2 se reducen a la disminución de la incidencia de ulceración gástrica, un efecto mínimo sobre la agregación plaquetaria y, aparentemente, mayor duración de acción que los analgésicos convencionales. Sin embargo, los inhibidores selectivos de COX-2 son más costosos que los AINEs no selectivos, y no están disponibles sin receta.

El tratante debe sopesar los beneficios de reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal frente al mayor riesgo de un evento cardiovascular. Es importante que el tratante entienda que, si bien se han reportado casos de toxicidad cardiovascular en los estudios que involucran inhibidores selectivos de COX-2, no ocurrieron eventos cardiovasculares adversos al ser administrados a corto plazo, sino que todos estos efectos adversos aparecieron al ser administrados a largo plazo en pacientes con dolor crónico. Por lo tanto, puede ser indicado el uso de inhibidores selectivos de COX-2 para el dolor agudo tanto como analgesia preoperatoria en cirugía bucal, como también durante el corto período de dolor dental postoperatorio, que en la mayoría de los casos dura entre 2 y 4 días, evitando siempre el uso crónico de cualquier fármaco. La administración de AINEs preoperatorios, reducen el dolor postoperatorio de manera importante durante las primeras 6-8 horas después del tratamiento quirúrgico. Posterior al procedimiento se debe seguir la prescripción analgésica para mantener niveles terapéuticos de alivio del dolor agudo.

El uso de AINEs selectivos para COX-2 debe considerarse en pacientes con alto riesgo de toxicidad gastrointestinal y hemorragia. Generalmente, los pacientes ancianos también pueden beneficiarse debido a su mayor riesgo de reacciones adversas. Por otra parte, los AINEs inhibidores selectivos para COX-2 no producen bloqueo de la agregación plaquetaria, convirtiéndolos en una opción interesante a la hora de elegir un analgésico preoperatorio en cirugía bucal, evitando así prolongar el tiempo de sangrado postoperatorio.

En medio de la información contradictoria, el odontólogo debe evaluar la utilidad de los inhibidores selectivos de COX-2 en la práctica odontológica. El profesional debe determinar si los inhibidores selectivos de COX-2 son más ventajosos e igualmente eficaces que los AINEs no selectivos como agente terapéutico realizando una valoración individual de la historia clínica del caso de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Pozos A, Aguirre P, Pérez J. Manejo clínico-farmacológico del dolor dental. Revista ADM. 2008; LXV(1): 36-43
- 2 Merskey H. And Bogduk. Classification of Chronic Pain. Segunda Edición, impreso por IASP, 1994.)
- 3 Haglund Birgitta, von Bülzingslöwen Inger. Combining paracetamol with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for acute pain relief after third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. European Journal of Oral Sciences. 2006; 114: 293–301
- 4 Paeile C, Saavedra H. El dolor, aspectos básicos y clínicos. Editorial mediterráneo, Santiago, Chile 1990.
- 5 Guerrero M, Lacassie H, Gonzalez J. Dolor: aspectos clínicos y básicos. Santiago: Universidad Católica de Chile; 2004.
- 6 Romero AR, Fernández I. Manual de cirugía menor en atención primaria. España: Club Universitario; 2011
- 7 American Dental Association. Terapéutica Dental Farmacología Odontológica. Capítulo 4 analgésicos Opiáceos y no Opiáceos. Chicago: Masson. 2003 pp. 87-99
- 8 Diaz C. Valoración de la administración conjunta de cefazolina y dexametasona endovenosa en la sintomatología del postoperatorio de terceros molares mandibulares incluidos, trabajo de investigación requisito para optar al título de cirujano dentista. Santiago, Chile: Universidad Finis Terrae; 2008.
- 9 Aliaga L, Baños J, Barutel C. Dolor y utilización clínica de los analgésicos. MCR. 1996; 1:7-40.
- 10 Dagnino J. Definiciones y clasificaciones del dolor. Boletín Esc de Medicina, P. Universidad Católica de Chile; 1994; 23:148-151.
- 11 Dagnino J, Guerrero M, León A. Dolor en cáncer. Boletín Esc de Medicina, P. Universidad Católica de Chile 1994; 23:184-186.
- 12 Boorsook D, Lebel A, McPeck B. Massachusetts General Hospital. Tratamiento del Dolor. España: Marbán; 2006

- 13 Bilbeny N y cols. El Dolor, Aspectos básicos y clínicos. Santiago: Mediterráneo; 1997
- 14 Bilbeny N. Medición del dolor en clínica. En: Paeile C, Saavedra A (Eds). El Dolor. Aspectos Básicos y Clínicos. Santiago: Mediterráneo, 1990. pp. 87-101
- 15 Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología médica, capítulo 48, sensaciones somáticas II: sensaciones de dolor, cefaléas y térmica. 10ª.ed. Barcelona: Editorial Mc Graw Hill año 2011. páginas: 669-681
- 16 Ganong W. Fisiología médica. capítulo 7, sensibilidad cutánea profunda y visceral. 19a.ed. Beijing: Manual Modern. 2004. pp. 151-162.
- 17 Caterina M, Julius D. Related Articles, Links Abstract Sense and Specificity: a molecular identity for nociceptors. Curr. Opin. Neurobiol. 1999; 9(5): 525-30
- 18 Torres M, Compañ V; la experiencia del dolor, capítulo 1, qué es el dolor. Editorial UOC primera edición año 2006. páginas 7-23.
- 19 McHugh JM, McHugh WB. Pain: neuroanatomy, chemical mediators, and clinical implications. AACN Clin Issues. May 2000; 11(2): 168-178
- 20 Fürst S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. Brain research bulletin, 1999; 48: 129-141
- 21 Ortega E. Neurofisiología del dolor. Cuad. Cir. 1995; 9:50-54
- 22 Torregosa S. Mecanismos y vías del dolor. Boletín Esc. De Medicina, P. Universidad Católica de Chile, 1994; 23:202-206
- 23 Manns A, Díaz G. Sistema Estomatognático: Santiago: Facultad de Odontología, Universidad de Chile; 1983
- 24 Guirimand F. Recent data on the physiology of pain. Nephrologie. 2003; 7:401-407
- 25 Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª.ed. San Diego: Mc Graw-Hill Interamericana; 1996.
- 26 Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. Drugs 52. 1996; (Suppl): 13-23

- 27 Burian M, Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinoceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pherm. And Ther.* 2005; 107:139-154
- 28 Flores J. *Farmacología humana, capítulo 22, Fármacos analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos.* 4^a.ed. Barcelona: Masson; 2005. pp. 355-387
- 29 Flower R. Studies on the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. A paper in honor of Jhonn Vane. *Thromb Res.* 2003; 110: 259-263
- 30 Smith W L, Song I. The enzymology of prostaglandin endoperoxide synthases-1 and -2. *Prostagland Lipid Med.* 2000; 68-69: 115-128
- 31 Murakami M, Naraba H, Tanioka T. Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. *J.Biol. Chem.* 2000; 276: 783-792
- 32 Yaksh TL, Diring DM, and Malmberg AB. Mechanism of action of nonsteroidal anti-flamatory drugs. *Cáncer Investig.* 1998; 16:509-527
- 33 Bjorkman R. Centra antinoceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. *Act Anaesthesiol Scand.* 1995; 103 (Suppl):1-44
- 34 Insel P. *Analgesic-Antipiretic and Antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout.* 9a.ed. USA: McGraw-Hill. 1996.
- 35 Dascombe M.J., *The pharmacology of fever.* *Prog.Neurobiol.*1985, 25(4):327-373
- 36 Handin R, Loscalzo,J. *Hemostasis, thrombosis,fibrinolysis,and cardiovascular disease.* 4a.ed. USA: W.B.Saunders Company; 1992.
- 37 Paeile C. *El Dolor, aspectos básicos y clínicos segunda edición.* 1997. 19-27(181): 176-196.
- 38 Vane J. Aspirin and other antinflamatory drugs. *Throrax.* 2000; 55:3-9
- 39 Klasser G, Epstein J, *Nonsteroidal Anti-Inflamatory Drugs: Confusion, Controversy and Dental Implications,* *J Can Dent Assoc* 2005; 71(8): 575-580

- 40 Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Wiffen PJ, Moore RA. Relative efficacy of oral analgesics after third molar extraction. *Br Dent J.* 2004; 197:407-411
- 41 Simon L., Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity, *Current Opinion Rheumatology.* 1993; 5:265-275
- 42 Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann allergy.* Nov 1987; 59(5 Pt 2):113-8
- 43 McGeehan m, Bush RK. The mechanisms of aspirin-intolerant asthma and its management. *Curr Allergy Asthma Rep.* Mar 2002; 2(2):117-25
- 44 aemps.gob.es [Internet]. Barcelona: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2010 [Actualizado Noviembre 2013, citado 20 de Diciembre de 2016]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78577/78577_ft.pdf
- 45 Khan A, Dionne R. COX-2 inhibitors for endodontic pain. *Endodontic Topics.* Oct 2002; (3): 31-40.
- 46 Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, University of Malaya. Are Cox-2 Inhibitors A Solution To Problems Associated With Current Oral Analgesics? A Revisit with a Perspective of Local Need. *Malaysian Dental Journal.* 2008; 29 (2): 84-93
- 47 Cicconetti A, Bartoli A, Ripari F. Cox-2 selective inhibitors: A literature review of analgesic efficacy and safety in oral-maxillofacial surgery. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology.* 2004; 97 (2): 139-146.
- 48 Bailey E, Patel N, Coulthard P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain after oral surgery. *Oral Surgery.* 2014; 7:152–161.
- 49 Khan AA, Brahim JS, Rowan JS, Dionne RA. Selectividad in vivo de un inhibidor selectivo de ciclooxygenasa 2 en el modelo de cirugía oral. *Clin Pharmacol Ther.* 2002, 72: 44–9
- 50 Bagán J, Thongprasom K, Scully C. Adverse oral reactions associated with the COX-2 inhibitor Rofecoxib. *Oral Diseases.* 2004; 10: 401-403
- 51 Dr Jehad Al-Sukhun, Dr Heikki Penttilä. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib and alveolar osteitis. *Journal of the Irish Dental Association.*

- 2011; 57(1): 50-53.
- 52 Alcántara A, González A. Nueva Guía de la Asociación Americana del Dolor sobre dolor postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor*. 2016; 23(3): 164-165
- 53 Raymond A. Dionne. Pharmacologic Advances in Orofacial Pain: From Molecules to Medicine. *Journal of Dental Education*. 2001; 65(12): 1393-1403
- 54 Gleicy Fátima Medeiros de Souza, Luciano Cruz de Barros Caldas, Gessyca Suielly Melo Matos da Silva. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors in dentistry: limitations and adverse effects. *Journal of Dental Science*. 2015; 30(4): 195-199
- 55 Martorell L, García B, Peñarrocha M. Actualización en el tratamiento del dolor orofacial. *Medicina y Patología Oral*. 2004; 9: 293-299.