



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE LIDOCAÍNA
CON EPINEFRINA CONTRA EL USO DE LIDOCAÍNA
CON EPINEFRINA COMPLEMENTADO CON
BUPIVACAÍNA EN LA CIRUGÍA DE TERCEROS
MOLARES INFERIORES.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

RICARDO GUTIÉRREZ MARTÍNEZ

TUTOR: Esp. RICARDO MICHIGAN ITO MEDINA

ASESORA: Dra. MARÍA DEL CARMEN VILLANUEVA VILCHIS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos a

Mis Padres, Artemisa y Fabián que me supieron apoyar, entender y respetar las razones que me llevaron a hacer este trabajo y su apoyo durante todos los momentos buenos y malos . Gracias.

Mi Familia, mis Abuelas, mis Tíos y Tías, mis Primos que son como mis hermanos, agradezco y aprecio toda la ayuda, porque fueron piedra angular de mi crecimiento profesional.

A toda mi segunda familia, mis amigos, que mencionarlos a todos sin olvidar a alguien es imposible, todos aquellos saben lo importante que son en mi vida, mis hermanos de profesión que me apoyaron en todo, hasta en los momentos más complicados que viví. Gracias.

A mi tutor, el Dr. Ricardo, que con mucha paciencia supo guiarme en este trabajo que realicé, sin su ayuda habría sido imposible realizar este trabajo.

A la Dra. Carmen, que me ayudó a definir el trabajo, a su realización y su apoyo en todos los momentos de la realización del mismo, pieza indispensable para mi, y la tesis, que sin sus conocimientos, y su apoyo el trabajo no habría sido el mismo. Gracias Dra. por su apoyo.

Índice.

1. Resumen	1
2. Antecedentes.	2
2.1. Anatomía.	2
2.1.1. Mandíbula	2
2.2.1. Nervio Trigémino V	5
2.2. Fisiología de la transmisión nerviosa.	15
2.2.1. Potencial de acción nervioso	15
2.2.2. Fisiología de la transmisión del dolor	28
2.3. Inflamación.	35
2.3.1. Inflamación Aguda	37
2.4. Anestésicos locales.	59
2.4.1. Farmacocinética	61
2.4.2. Farmacodinámica	64
2.4.3. Bupivacaína.	75
2.5. Antiinflamatorios No Esteroideos.	81
2.5.1. Ketorolaco.	85
2.6. Inclusiones dentarias: Manejo de terceros molares impactados.	91
3. Planteamiento del problema.	106
4. Justificación.	108
5. Objetivos.	109
6. Hipótesis.	110
7. Materiales y métodos.	111
7.1. Criterios de selección.	112
7.2. Variables.	112
7.3. Métodos de recolección de la información.	115
7.4. Recursos materiales.	117
7.5. Cronograma.	118

8. Resultados	119
9. Discusión	124
10. Conclusiones	127
11. Anexo 1.	128
12. Anexo 2.	137
13. Referencias bibliográficas.	140

1. Resumen

Introducción: El dolor es un síntoma que suele ser una experiencia incómoda y desagradable para el paciente, por lo que es importante buscar una alternativa para el control del dolor agudo después de la cirugía de terceros molares.

Objetivo: Comparar la efectividad de la lidocaína con epinefrina complementada con bupivacaína (2ml) y la lidocaína con epinefrina para el control del dolor agudo después de una cirugía de terceros molares inferiores.

Materiales y método: Se seleccionaron 17 pacientes (34 procedimientos) con indicación para extracción de terceros molares bilaterales en diferentes posiciones según la clasificación de Pell y Gregory. En los cuales se aplicó bupivacaína de un lado y en la siguiente cita se realizó el tratamiento de manera convencional. Posteriormente fue registrada en una Escala Visual Análoga la intensidad de dolor reportada por el paciente a las 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 y 48 horas posteriores a la extracción.

Resultados: Se observó que a las dos horas, el grupo tratado con Bupivacaína señaló en promedio un registro de 2.65 en la escala análoga, mientras que al mismo tiempo, los que no recibieron Bupivacaína registraron en promedio 4.94 por lo que se observó una diferencia estadística significativa ($t=-4.412$ $p<.001$).

Conclusiones: El uso de la bupivacaína es efectiva para el control del dolor sobre el protocolo de terceros molares, logrando disminuir el dolor y el consumo de analgésicos, disminuyendo el abuso de medicamento y evitando efectos adversos en pacientes comprometidos sistémicamente como pacientes alérgicos al consumo de analgésicos potentes como el ketorolaco.

Palabras clave: bupivacaína, lidocaína, ketorolaco, terceros molares, dolor.

2. Antecedentes

La cirugía de terceros molares es un procedimiento quirúrgico que involucra varias áreas de conocimiento como el anatómico, fisiológico, farmacológico, y quirúrgico. En el presente estudio se abarcarán particularmente las áreas de anatomía de mandíbula, anatomía del nervio trigémino, fisiología de la transmisión, analgésicos no esteroideos, así como una revisión del procedimiento quirúrgico de la cirugía de terceros molares.

2.1 Anatomía.

2.1.1 Mandíbula .

En una visión anterior del cráneo, la mandíbula es la estructura más inferior. Está formado por el cuerpo de la mandíbula anteriormente y la rama de la mandíbula por detrás. Ambas partes se reúnen posteriormente en el ángulo de la mandíbula. Todas estas partes de la mandíbula son parcialmente visibles en una visión anterior. El cuerpo de la mandíbula se divide arbitrariamente en dos partes:

- La parte inferior es la base de la mandíbula.
- La parte superior es la porción alveolar de la mandíbula.

La porción alveolar de la mandíbula contiene los dientes y sufre procesos de reabsorción cuando se pierden las piezas dentarias. La base de la mandíbula presenta una elevación en la línea media de su superficie anterior (la protuberancia mentoniana), donde se unen los dos lados de la mandíbula. Inmediatamente lateral a la protuberancia mentoniana, a cada lado , se encuentran unas regiones ligeramente más elevadas (los tubérculos mentonianos).¹

Lateralmente , se observa el agujero mentoniano, a media distancia entre el borde superior de la porción alveolar y el borde inferior de la base de la mandíbula. A continuación de este orificio, se encuentra una cresta (la línea oblicua) que se dirige desde la parte anterior de la rama de la mandíbula hasta el cuerpo mandibular. La línea oblicua es un punto de inserción de los músculos que deprimen el labio inferior (Fig. 1).¹

La intersección de los bordes posterior e inferior de la rama de la mandíbula origina el ángulo de la mandíbula. El borde superior presenta una muesca, la escotadura mandibular. El borde anterior es afilado y se continúa inferiormente con la línea oblicua del cuerpo de la mandíbula.

La apófisis coronoides se dirige superiormente a partir de la unión entre los bordes superior y anterior de la rama de la mandíbula. Se trata de una apófisis plana y triangular que sirve de inserción para el músculo temporal.

La apófisis condilar se extiende superiormente desde los bordes superior y posterior de la rama de la mandíbula. Se compone de:

- La cabeza de la mandíbula, que se expande medialmente y participa en la formación de la articulación temporomandibular.
- El cuello de la mandíbula, en cuya superficie anterior se encuentra una depresión poco profunda (la fosita pterigoidea), para la inserción del músculo pterigoideo lateral.

La superficie medial de la rama de la mandíbula forma la pared lateral de la fosa infratemporal. El detalle anatómico más característico de esta superficie es el agujero mandibular, que representa la abertura superior del conducto mandibular y a cuyo través discurren el nervio y los vasos alveolares inferiores.

Inmediatamente anterosuperior al agujero mandibular se encuentra una elevación triangular (línula) en la que se insertan el extremo mandibular del ligamento esfenomandibular.

A partir del agujero mandibular se extiende anteroinferiormente un surco alargado (el surco milohioideo) por el que discurre el nervio del músculo milohioideo.

La superficie de la rama de la mandíbula posteroinferior al surco milohioideo y al agujero mandibular, presenta una serie de rugosidades para la inserción del músculo pterigoideo medial.

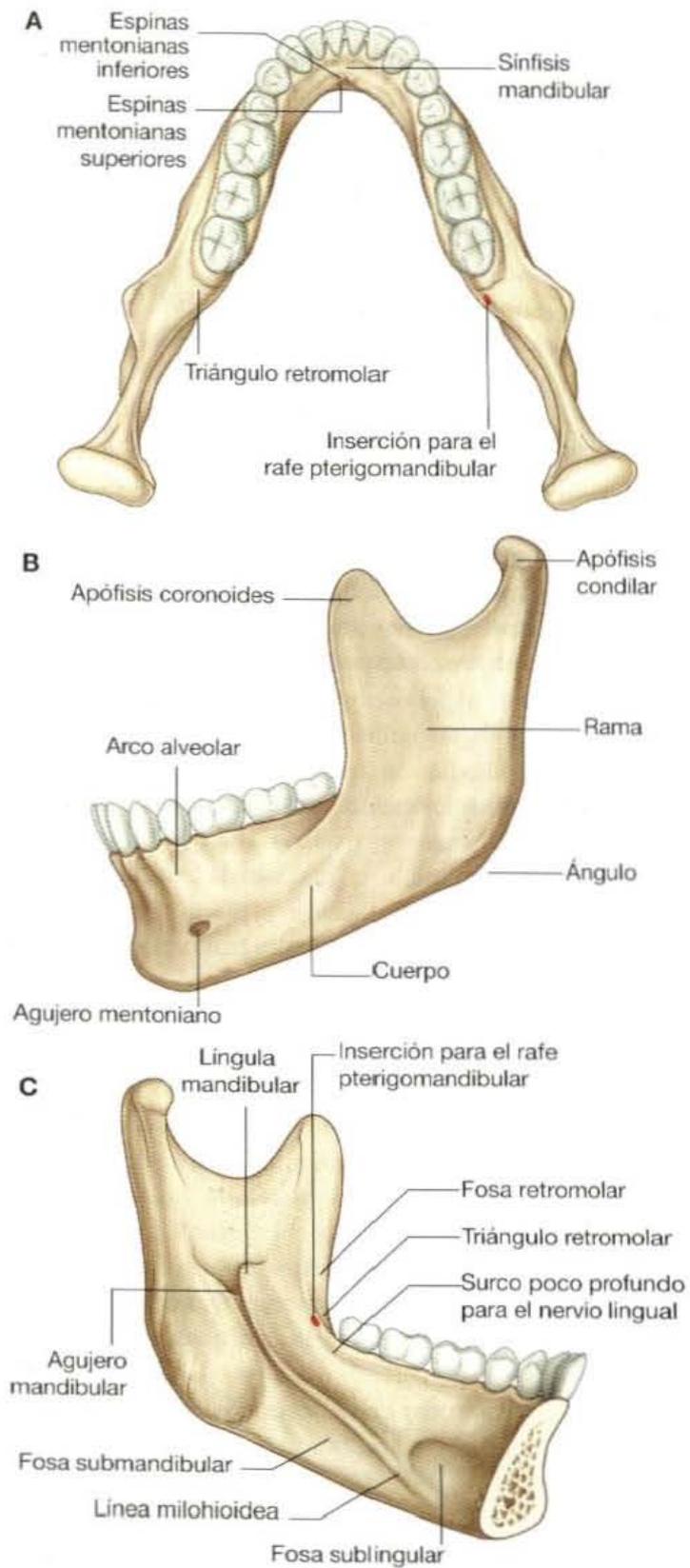


Fig. 1. Anatomía de mandíbula A) Vista superior B) Vista lateral externa C) Vista interna

2.1.2 Nervio trigémino V.

El nombre trigémino (literalmente, tres mellizos) se refiere a que el quinto nervio craneano tiene tres divisiones principales: oftálmica, maxilar y mandibular. Es el nervio sensitivo más importante de la cara y el primero del arco braquial.²

Componente	Función
Motor braquial (eferente visceral especial)	Para los músculos de la masticación, tensor del tímpano, tensor del paladar (velo), milohioideo y fascículo anterior del digástrico.
Sensitivo general (aferente somático general)	Desde la cara y cuero cabelludo hasta el extremo de la cabeza, conjuntiva, globo ocular, membranas mucosas de senos paranasales y cavidades nasal y oral, incluyendo la lengua y dientes, para del sector externo de la membrana del tímpano y de las meninges de las porciones anterior y media de la fosa craneana.

Cuadro 1 Función del nervio trigémino, sensitivo general y motor braquial.

Recorrido del nervio trigémino.

El nervio trigémino emerge en la superficie medio-lateral de la protuberancia, como una raíz sensitiva grande y una raíz motora pequeña. Su ganglio sensitivo (el ganglio semilunar o trigeminal) se asienta en una depresión, la caverna trigeminal (caverna de Meckle), en el surco de la fosa craneana media. Desde la porción distal del ganglio, las tres divisiones importantes (oftálmica [V₁], maxilar [V₂] y mandibular [V₃]) salen del cráneo a través de la cisura orbitaria superior, el agujero redondo y el agujero oval, respectivamente. El nervio oftálmico, y a veces el maxilar, pasan a través del seno cavernoso, antes de dejar la cavidad craneana. La raíz motora sigue la división mandibular. A medida que deja la cavidad craneana, cada nervio se ramifica profusamente.²

Núcleos del nervio trigémino.

El núcleo motor o masticatorio es el más craneano de los núcleos motores “braquiales”. Está localizado en la porción media de la protuberancia, en posición medial al núcleo sensitivo principal.²

El núcleo sensorial del nervio trigémino es el más grande de los núcleos de los nervios craneanos. Se extiende desde el cerebro medio, en posición caudal a la médula espinal, hasta el segundo segmento cervical. Forma una elevación lateral dentro del bulbo, que es el tubérculo cinéreo. Tiene tres subnúcleos: mesencefálico, pontotrigeminal y el núcleo de la raíz descendente.²

El núcleo mesencefálico consiste en una columna de neuronas sensitivas primarias. Sus prolongaciones periféricas, que viajan con los nervios motores, transmiten información propioceptiva desde los músculos de la masticación. Sus prolongaciones centrales se proyectan, principalmente a su núcleo motor (núcleo masticatorio), para encargarse del control reflejo de la mordedura.²

El núcleo pontotrigeminal es un grupo grande de neuronas sensitivas secundarias localizadas en la protuberancia, cerca del punto de entrada del nervio. Se piensa que su función principal está en la relación con la sensación táctil de la cara.²

El núcleo o raíz descendente del nervio trigémino es una larga columna de células que se extienden en dirección caudal, desde el núcleo sensitivo principal en la protuberancia hacia la médula espinal, donde emerge con la sustancia gris. Este subnúcleo, en especial su porción caudal, parece relacionarse principalmente con la percepción del dolor y la temperatura, aunque también la información táctil se transmite a este subnúcleo, al igual que al pontotrigeminal.²

Componente motor branquial.

El núcleo motor (masticatorio) en la calota de la protuberancia recibe su mayor entrada de estímulos de las ramas sensitivas del trigémino y de otros nervios sensitivos craneanos a través de interneuronas. Por ejemplo, la entrada de impulsos del nervio auditivo activa la porción del núcleo que inerva el tensor del tímpano, de modo que la tensión timpánica puede ajustarse para la intensidad sonora. Los impulsos de las neuronas del núcleo mesencefálico llegan directamente al núcleo masticatorio, lo que produce un reflejo monosimpático de

estiramiento semejante a los reflejos medulares simples. Este núcleo recibe también estímulos bilaterales menores para el control voluntario de la masticación desde la corteza de ambos hemisferios cerebrales. ²

Los axones del núcleo masticatorio (neurona motora inferior) siguen un curso lateral a través de la protuberancia, para salir como la raíz motora en la porción media de la raíz trigeminal sensitiva. Los axones motores se dirigen profundamente hacia el ganglio trigeminal en la fosa craneana media y dejan el cráneo a través del agujero oval. ²

Fuera del cráneo, las ramas motoras y sensitivas de V₃ se unen y forman un pequeño tronco corto, el nervio mandibular. Desde el tronco principal surge el nervio pterigoideo medio, que corre cerca del ganglio ótico. Después de proporcionar dos pequeñas ramas al tensor (velo) del paladar y al tensor del tímpano (que pasa a través del ganglio ótico sin hacer sinapsis), el nervio pterigoideo medio entra en la profundidad del músculo pterigoideo medio para inervarlo (Fig. 2).²

El nervio maseterino se ramifica desde el nervio mandibular, para por el lado del músculo pterigoideo lateral y por encima de él, a través de la hendidura mandibular, para inervar el masetero. Los 2 a 3 nervios temporales profundos que nacen del nervio mandibular se dirigen hacia arriba y pasan por encima del músculo pterigoideo lateral, para inervar el músculo temporal. ²

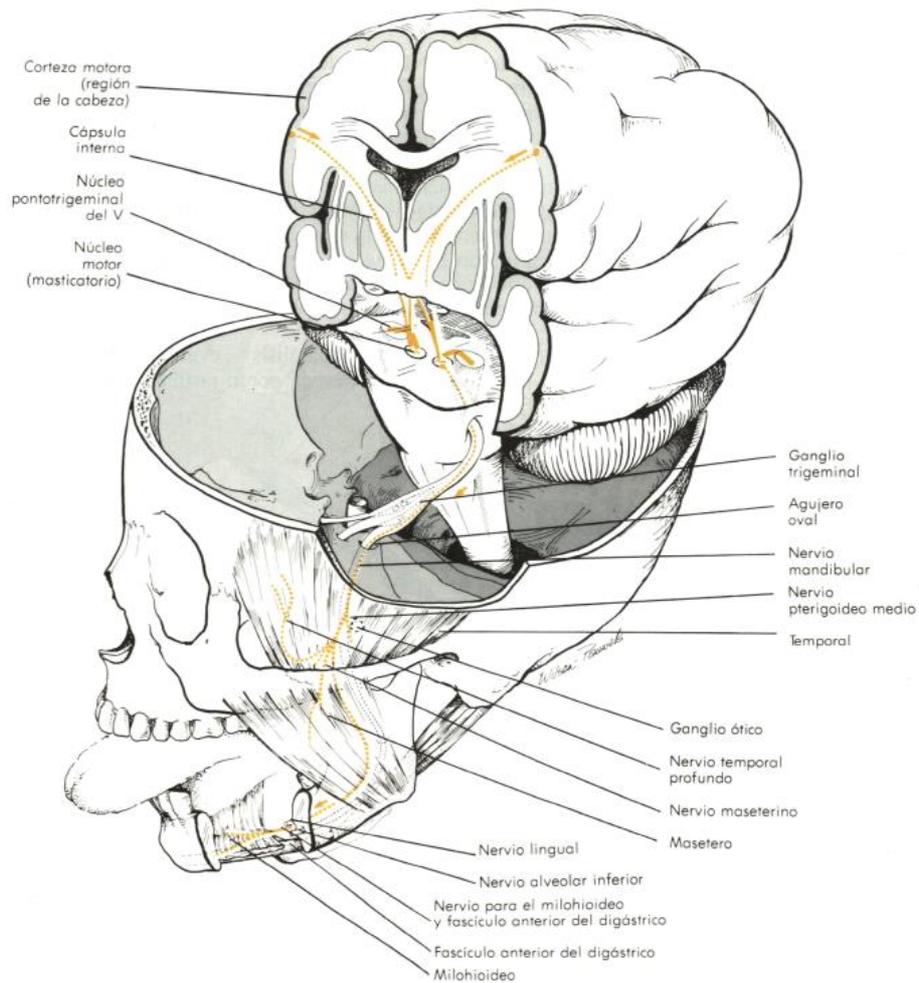


Fig. 2 Rama motora del Nervio Trigémino

El nervio pterigoideo lateral también se origina en el nervio mandibular, corre por un corto trecho con el nervio bucal y penetra en el músculo pterigoideo lateral. ²

El nervio milohioideo corre con el alveolar inferior y se separa de él antes de entrar en el canal mandibular. Sigue hacia delante y hacia abajo, por un canal de la rama mandibular, para llegar a la superficie inferior del músculo milohioideo, donde se divide para inervar el fascículo anterior del digástrico y el milohioideo (Fig. 3).²

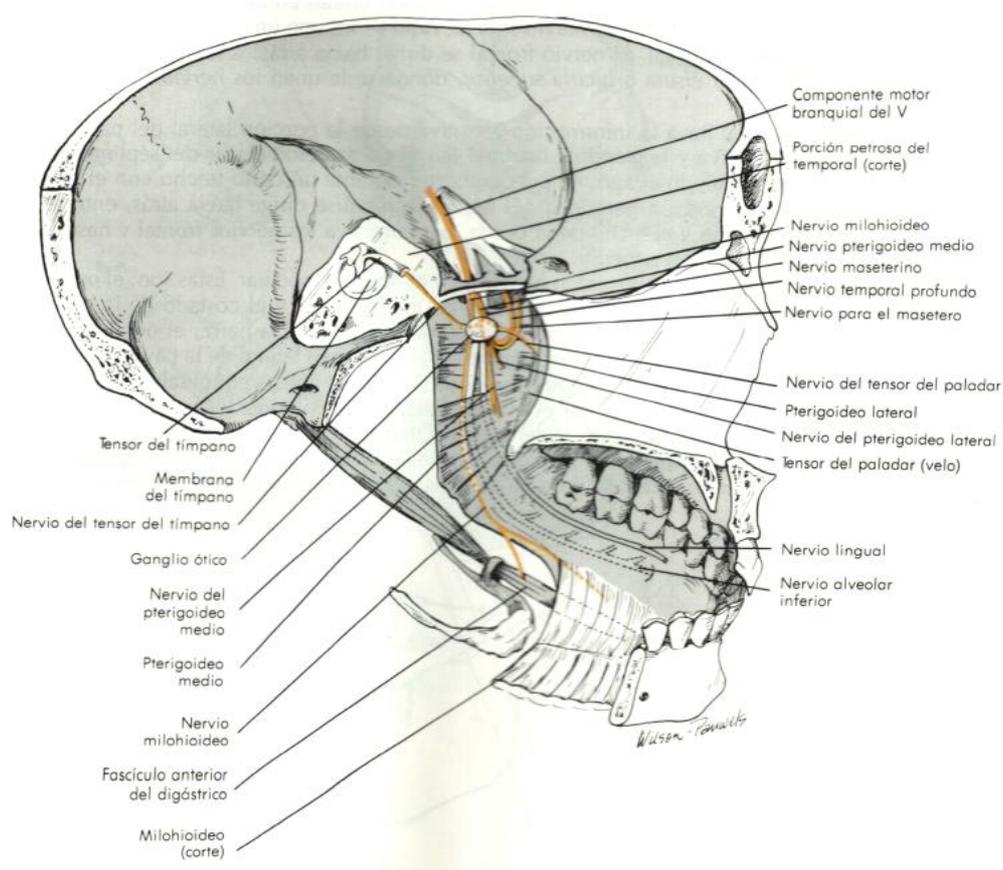


Fig. 3 Rama motora del Nervio Trigémino vista medial

Componente sensitivo general

División maxilar (V_2). La información sensitiva de los maxilares y la piel circundante, cavidad nasal, paladar, nasofaringe y meninges de la fosa craneana anterior y media es transmitida al sistema nervioso central por ramas de la división maxilar del trigémino.

Desde la prominencia de la mejilla fibras sensitivas convergen para formar el nervio cigomaticofacial. Este nervio perfora la apófisis frontal del hueso cigomático y penetra en la órbita a través de su pared lateral. Continúa luego en dirección posterior, para unirse con el nervio cigomaticotemporal.

El nervio cigomaticotemporal está formado por las fibras sensitivas de la porción lateral del la frente que convergen, perforan el sector posterior de la apófisis frontal del hueso de la frente que convergen, perforan el sector posterior de la

apófisis frontal del hueso cigomático y atraviesan la pared lateral de la órbita para unirse con el nervio cigomático-facial y formar el nervio cigomático. Este nervio sigue en dirección posterior, a lo largo del piso de la órbita, y se une con el nervio maxilar, cerca de la cisura orbitaria inferior (Fig. 4).²

Ramas cutáneas del labio superior, porción media e la mejilla y lateral de la nariz se unen para formar el nervio infraorbitario, que pasa a través del agujero infraorbital del maxilar y sigue hacia atrás, a través del canal infraorbital, donde se le agregan ramas del nervio alveolar superior. Este tronco combinado emerge en el piso de la órbita como nervio maxilar. Continúa hacia atrás y se une con los nervios alveolar superior posterior y medio con los palatinos. El tronco combinado, la división maxilar, entra en el cráneo a través del agujero redondo. Los nervios alveolares superiores (anterior, medio y posterior) transmiten estímulos sensoriales, en especial, dolor, de los dientes superiores. Los nervios palatinos mayor y menor se originan en el paladar duro y blando, respectivamente, y ascienden hacia el nervio maxilar a través del canal pterigopalatino. En su curso, los nervios palatinos se integran con la rama faríngea de la nasofaringe y las ramas nasales de la cavidad nasal posterior y forman una rama particularmente larga: el nervio nasopalatino. Los nervios palatinos y sus ramas atraviesan el ganglio pterigopalatino sin hacer sinapsis y se unen al nervio maxilar para entrar en el cráneo a través del agujero redondo (Fig. 5). A medida que la división maxilar entra en el ganglio trigeminal, se une a pequeñas ramas meníngeas de la duramadre de las porciones anterior y media de la fosa craneana.²

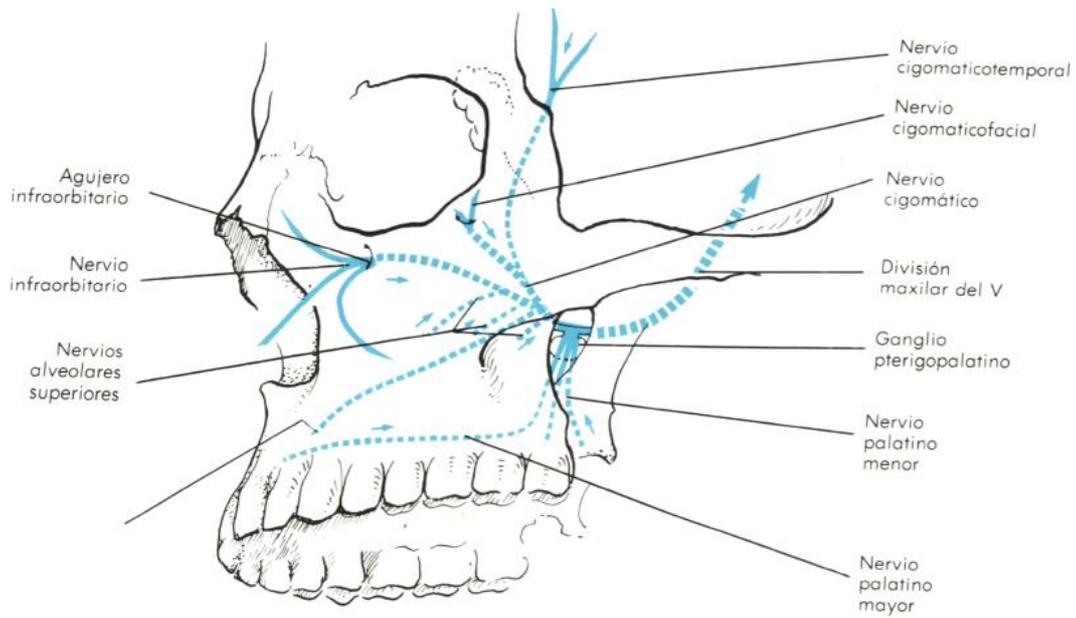


Fig. 4 Rama Maxilar V2

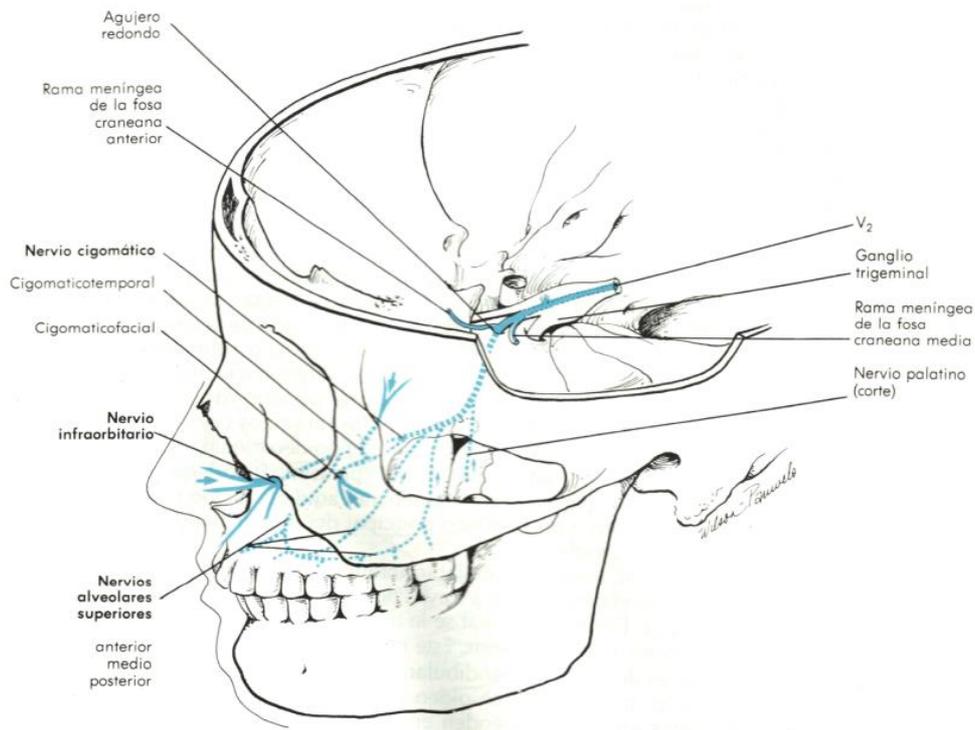


Fig. 5 Rama Maxilar V2

División mandibular (V_3). La información sensitiva de la región bucal, incluyendo la mucosa oral y las encías, es transmitida por el nervio bucal (no confundir con el nervio buccinador, una rama motora del nervio facial) (Fig. 6). El nervio bucal

sigue un curso posterior, en la mejilla, penetra hacia el masetero y perfora el músculo pterigoideo lateral para unirse al tronco principal del nervio mandibular. La sensibilidad de la porción lateral de la cabeza y el cuero cabelludo es transmitida por las ramas anterior y posterior del nervio auriculotemporal, que corre con la arteria temporal superficial. Las dos ramas principales y sus tributarias convergen en un tronco único, exactamente antes del oído, donde reciben ramas del meato auditivo externo, de la superficie externa del tímpano (esta área también es inervada por los nervios VII y X) y de la articulación temporomaxilar; luego se divide para rodear la arteria meníngea media y se une al tronco principal del nervio mandibular.

La sensibilidad general de todo el maxilar inferior, incluyendo dientes, encías y los dos tercios anteriores de la lengua, es transmitida por dos nervios importantes, el lingual y el alveolar inferior.

Los axones sensitivos de la lengua (dos tercios anteriores) convergen para formar el nervio lingual que corre a lo largo del costado de la lengua. (Nota: los axones del nervio facial que transmiten la sensación del gusto de la misma porción de la lengua y los axones visceromotores parasimpáticos que se dirigen hacia el ganglio submandibular, corren también con el nervio lingual). Se dirige hacia atrás, a la glándula, de conducto y al ganglio submandibulares. En la parte posterior de la lengua continúa hacia arriba, cruzada oblicuamente por encima de los músculos pterigoideo medio y la mandíbula (los axones sensitivos especiales y motores viscerales [parasimpáticos] que constituyen la cuerda del tímpano [séptimo par craneano] se separan aquí del nervio lingual). Éste continúa hacia arriba, para unirse con el tronco principal del nervio mandibular, en la profundidad del músculo pterigoideo lateral.

Las fibras sensoriales del mentón y del labio inferior convergen para formar el nervio mentoniano, que entra en la mandíbula a través del agujero mentoniano, para continuar por el canal mandibular. Dentro del canal se le unen ramas dentales de los dientes inferiores, y forman el nervio alveolar inferior. Este nervio continúa hacia atrás y sale del canal mandibular a través del agujero mandibular, donde se le incorporan axones motores que se dirigen hacia los músculos milohioideo y fascículo anterior del digástrico. Las prolongaciones sensitivas ascienden en la

profundidad del músculo pterigoideo lateral, para unirse al tronco principal de la división mandibular del nervio trigémino.

Los estímulos de las meninges de las porciones anterior y media de la fosa craneana son transmitidos por la rama meníngea del mandibular. Dos troncos meníngeos importantes que corren con la arteria meníngea media convergen en un solo nervio que sale del cráneo a través del agujero espinoso. Este nervio se une al tronco principal del nervio mandibular antes de volver a la cavidad craneana a través del agujero oval. La división mandibular completa, fibras sensitivas y motoras, pasa a través del agujero oval.²

Proyecciones centrales.

Las tres divisiones (oftálmica, maxilar y mandibular) se unen en el ganglio trigeminal, donde se encuentran la mayoría de los cuerpos celulares sensitivos. Las proyecciones centrales de estas neuronas constituyen la raíz sensitiva del nervio trigémino, que entra en la protuberancia, muchos de los axones sensitivos se bifurcan y envía una rama al núcleo pontotrigeminal y una rama descendente al tracto espinal del trigémino que se dirige caudalmente, para alcanzar la región apropiada del núcleo de la raíz descendente . Estas neuronas sensitivas primarias hacen sinapsis con las neuronas sensitiva secundarias (cuyos cuerpos celulares forman el núcleo sensitivo del trigémino) y con la formación reticular, el núcleo masticatorio –para control reflejo de la masticación- y la corteza sensorial, a través del tracto espinotalámico central cruzado y del núcleo posterior ventral contralateral del tálamo –para la apreciación consciente de estas sensaciones-. Una pequeña proyección ipsilateral alcanza el tálamo ipsilateral. En el tálamo, las neuronas terciarias se proyectan, a través de la cápsula interna, hacia el tercio inferior de las circunvoluciones poscentrales, en la corteza cerebral ipsilateral.²

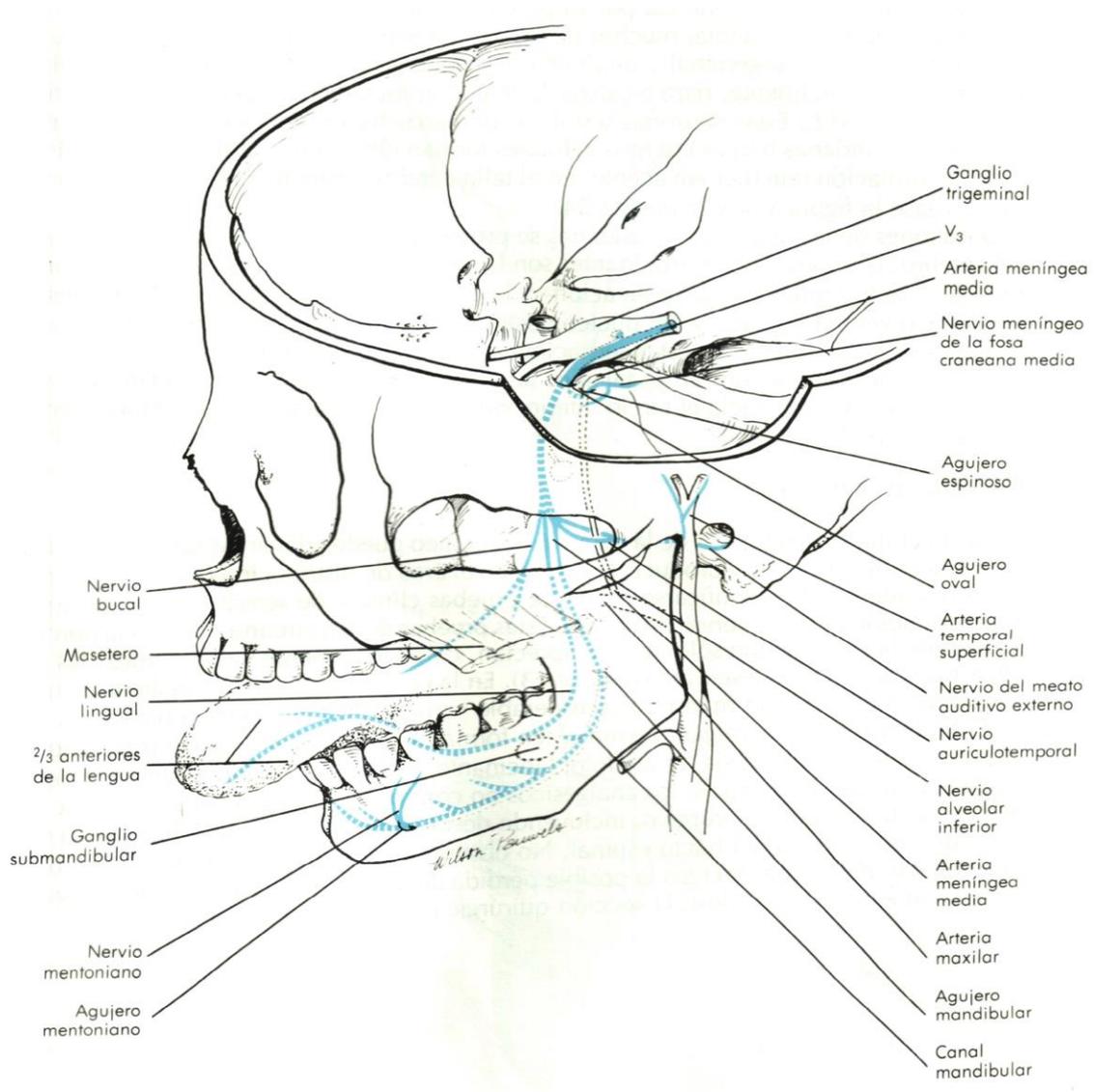


Fig. 6 Componente sensitivo general del nervio trigémino (división mandibular V3)

2.2 Fisiología de la transmisión nerviosa

2.2.1 Potencial de acción nervioso.

Las señales nerviosas se transmiten mediante potenciales de acción que son cambios rápidos del potencial de membrana que se extienden rápidamente a lo largo de la membrana de la fibra nerviosa. Cada potencial de acción comienza con un cambio súbito desde el potencial positivo y después termina con un cambio casi igual de rápido de nuevo hacia el potencial negativo. Para conducir una señal nerviosa el potencial de acción se desplaza a lo largo de la fibra nerviosa hasta que llega al extremo de la misma (Fig. 5).³

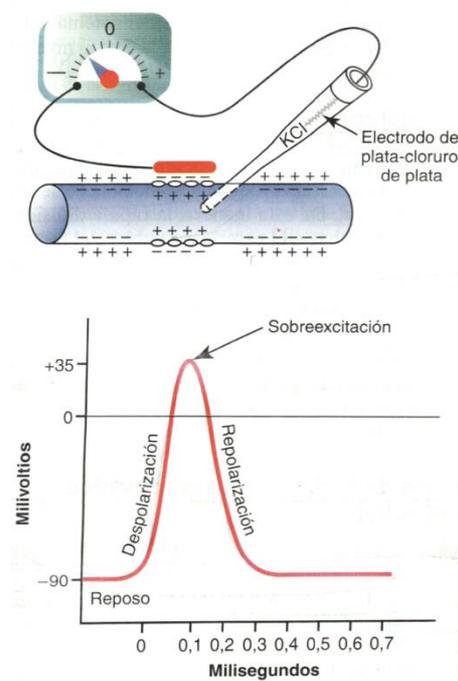


Fig. 5

Fase de reposo. Éste es el potencial de membrana en reposo antes del comienzo del potencial de acción. Se dice que la membrana está << polarizada >> durante esta fase debido al potencial de membrana negativo de -90 mV que está presente.³

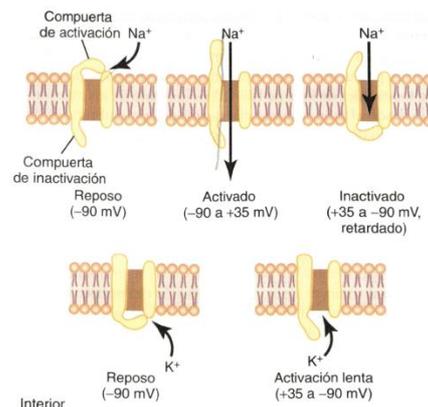
Fase de despolarización. En este momento la membrana se hace súbitamente muy permeable a los iones sodio, lo que permite que un número muy grande de iones sodio con carga positiva difunda hacia el interior del axón. El estado <<polarizado>> normal de -90 mV se neutraliza inmediatamente por la entrada de iones sodio cargados positivamente, y el potencial aumenta rápidamente en

dirección positiva. Esto se denomina *despolarización*. En las fibras nerviosas grandes el exceso de iones sodio positivos que se mueven hacia el interior hace que el potencial de membrana realmente se <<sobreexcite>> más allá del nivel cero y se haga algo positivo. En algunas fibras más pequeñas, así como en muchas neuronas del sistema nervioso central, el potencial simplemente se acerca al nivel cero y no hay sobreexcitación hacia el estado positivo.³

Fase de repolarización. En un plazo de algunas diezmilésimas de segundo después de que la membrana se haya hecho muy permeable a los iones sodio, los canales de sodio comienzan a cerrarse y los canales de potasio se abren más de lo normal. De esta manera, la rápida difusión de los iones potasio hacia el exterior restablece el potencial de membrana en reposo negativo normal. Esto se denomina *repolarización* de la membrana.³

Para explicar con más detalle los factores que producen tanto la despolarización como la repolarización es necesario describir las características especiales de otros dos tipos de canales transportadores que atraviesan la membrana nerviosa: los canales de sodio y de potasio activados por el voltaje.³

Canales de sodio y potasio activados por el voltaje.



Características de los canales de sodio (*superior*) y potasio (*inferior*) activados por el voltaje, que muestra la activación e inactivación sucesivas de los canales de sodio y la activación tardía de los canales de potasio cuando el potencial de membrana cambia desde el valor negativo en reposo normal a un valor positivo.

El actor necesario en la producción tanto de la despolarización como de la repolarización de la membrana nerviosa durante el potencial de acción es el canal

de sodio activado por el voltaje. Un canal de potasio activado por el voltaje también tiene una función importante en el aumento de la rapidez de la repolarización de la membrana. Estos dos canales activados por el voltaje tienen una función adicional a la de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ y a los canales de fuga $\text{K}^+ - \text{Na}^+$.³

Canal de sodio activado por el voltaje: activación e inactivación del canal.

Activación del canal de sodio. Cuando el potencial de membrana se hace menos negativo que durante el estado de reposo, aumentando desde -90 mV hacia cero, finalmente alcanza un voltaje (habitualmente algún punto entre -70 y -50 mV) que produce un cambio conformacional súbito en la activación de la compuerta, que bascula totalmente hasta la posición de abierta. Esto se denomina estado activado; durante este estado los iones sodio pueden atravesar el canal, aumentando la permeabilidad de la membrana al sodio hasta 500 a 5000 veces.³

Inactivación del canal de sodio. El mismo aumento de voltaje que abre la compuerta de activación también cierra la compuerta de inactivación. Sin embargo, la compuerta de inactivación se cierra algunas diezmilésimas de segundo después de que se abra la compuerta de activación. Es decir, el cambio conformacional que hace bascular la compuerta de inactivación hacia el estado cerrado es un proceso algo más lento que el cambio conformacional que abre la compuerta de activación. Por tanto, después de que el canal de sodio haya permanecido abierto durante algunas diezmilésimas de segundo se cierra la compuerta de inactivación y los iones sodio ya no pueden pasara hacia el interior de la membrana en reposo, lo que es el proceso de repolarización.³

Otra característica importante de la inactivación del canal de sodio es que la compuerta de inactivación no normaliza o casi a valores de reposo. Por tanto, en general el canal de sodio no se puede abrir de nuevo sin que antes se repolarice la fibra nerviosa.³

Canal de potasio activado por el voltaje y su activación.

Durante el estado de reposo la compuerta del canal de potasio está cerrada, lo que impide que los iones potasio pasan a través de este canal hacia el exterior. Cuando el potencial de membrana aumenta desde -90 mV hacia cero, este voltaje produce

una apertura conformacional de la compuerta y permite el aumento de la difusión de potasio hacia fuera a través del canal. Sin embargo, debido a la ligera demora de la apertura de los canales de potasio, en su mayor parte, se abren al mismo tiempo que están comenzando a cerrarse los canales de sodio debido a su inactivación. Por tanto, la disminución de la entrada de sodio hacia la célula y el aumento simultáneo de la salida de potasio desde la célula se combinan para acelerar el proceso de repolarización, lo que da lugar a la recuperación completa del potencial de membrana en reposo en otras pocas diezmilésimas de segundo.³

Además hay canales de calcio activados por el voltaje. Estos canales son ligeramente permeables a los iones sodio, así como a los iones calcio; cuando se abren, fluyen hacia el interior de la fibra tanto iones calcio como iones sodio. Por tanto, estos canales también se denominan canales de $\text{Ca}^{++}\text{-Na}^+$. Los canales de calcio se activan lentamente y precisan hasta 10 a 20 veces más tiempo para su activación que los canales de sodio. Por tanto, se denominan canales lentos, en contraposición a los canales de sodio, que se denominan canales rápidos.³

Hay abundantes canales de calcio tanto en el músculo cardíaco como en el músculo liso. De hecho, en algunos tipos de músculo liso apenas hay canales rápidos de sodio, de modo que los potenciales de acción están producidos casi totalmente por la activación de los canales lentos de calcio.³

Inicio del potencial de acción.

Un círculo vicioso de retroalimentación positiva abre los canales de sodio. Primero, siempre que no haya alteraciones de la membrana de la fibra nerviosa, no se produce ningún potencial de acción en el nervio normal. Sin embargo, si algún episodio produce una elevación suficiente del potencial de membrana desde -90 mV hacia el nivel cero, el propio aumento de voltaje hace que empiecen a abrirse muchos canales de sodio activados por el voltaje. Esto permite la entrada rápida de iones sodio, lo que produce una elevación adicional del potencial de membrana y abre aún más canales de sodio activados por el voltaje y permite que se produzca una mayor entrada de iones sodio hacia el interior de la fibra. Este proceso es un círculo vicioso de retroalimentación positiva que, una vez que la retroalimentación es lo suficiente intensa, continúa hasta que se han activado (abierto) todos los

canales de sodio activados por el voltaje. Posteriormente, en un plazo de otra fracción de milisegundo, el aumento del potencial de membrana produce cierre de los canales de sodio, así como apertura de los canales de potasio, y pronto finaliza el potencial de acción.³

Umbral para el inicio del potencial de acción. No se producirá un potencial de acción hasta que el aumento inicial del potencial de membrana sea lo suficientemente grande como para dar origen al círculo vicioso que se ha descrito en el párrafo anterior. Esto se produce cuando el número de iones Na^+ que entran en la fibra supera el número de iones K^+ que salen de la misma. Habitualmente es necesario un aumento súbito de membrana de 15 a 30 mV. Por tanto, un aumento súbito del potencial de membrana en una fibra nerviosa grande desde -90 mV hasta aproximadamente -65 mV habitualmente da lugar a la aparición explosiva de un potencial de acción. Se dice que este nivel de -65 mV es el umbral para la estimulación.³

Propagación del potencial de acción.

Un potencial de acción que se desencadena en cualquier punto de una membrana excitable habitualmente excita porciones adyacentes de la membrana, dando lugar a la propagación del potencial de acción a lo largo de la membrana.. Se muestra una fibra nerviosa que ha sido excitada en su porción media, es decir, la porción media presenta de manera súbita un aumento de la permeabilidad de sodio. Las flechas muestran un <circuito local> de flujo de corriente desde las zonas adyacentes de la membrana en reposo. Es decir, las cargas eléctricas positivas son desplazadas por la difusión hacia dentro de iones sodio a través de la membrana despolarizada y posteriormente a lo largo de varios milímetros en ambos sentidos a lo largo del núcleo del axón. Estas cargas positivas aumentan el voltaje a lo largo de una distancia de 1 a 3 mm a lo largo de la gran fibra mielinizada hasta un valor superior al umbral del voltaje para iniciar el potencial de acción. Por tanto, los canales de sodio de estas nuevas zonas se abren inmediatamente, (C y D) se produce una propagación explosiva del potencial de acción. Estas zonas recién despolarizadas producen a su vez más circuitos locales de flujo de corriente en zonas más lejanas de la membrana, produciendo una despolarización progresivamente creciente. De esta manera el proceso de despolarización viaja a lo

largo de toda la longitud de la fibra. Esta transmisión del proceso de despolarización a lo largo de una fibra nerviosa muscular se denomina impulso nervioso o muscular (Fig. 6).³

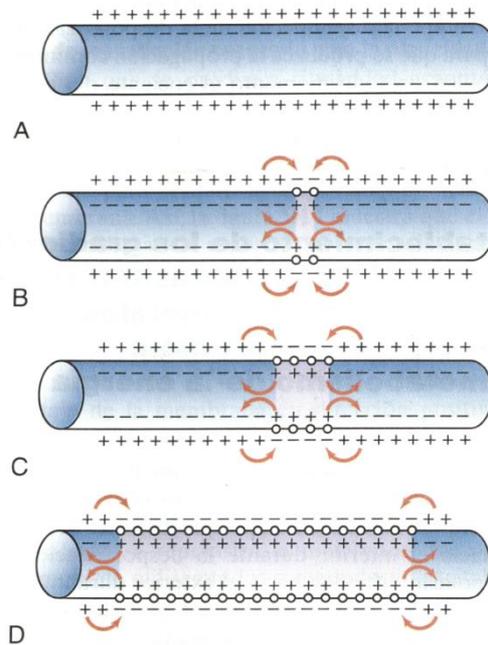


Fig. 6 Propagación del potencial de acción

Dirección de propagación. Una membrana excitable no tiene una dirección de propagación única, sino que el potencial de acción viaja en todas las direcciones alejándose del estímulo (incluso a lo largo de todas las ramas de una fibra nerviosa) hasta que se ha despolarizado toda la membrana.³

Principio del todo o nada. Una vez que se ha originado un potencial de acción de cualquier punto de la membrana de una fibra normal, el proceso de despolarización viaja por toda la membrana si las condiciones son las adecuadas, o no viaja en absoluto si no lo son. Esto se denomina principio del todo o nada y se aplica a todos los tejidos excitables normales. De manera ocasional el potencial de acción alcanza un punto de la membrana en el que no se genera un voltaje suficiente como para estimular la siguiente zona de la membrana. Cuando esto se produce se interrumpe la diseminación de la despolarización. Por tanto, para que se produzca la propagación continuada de un impulso, en todo momento el cociente del potencial de acción respecto al umbral de excitación debe ser mayor a

uno. Este requisito de <<mayor de 1>> se denomina factor de seguridad para la propagación.³

Restablecimiento de los gradientes iónicos de sodio y potasio tras completarse los potenciales de acción: la importancia del metabolismo de la energía.

La propagación de cada potencial de acción a lo largo de una fibra nerviosa reduce muy ligeramente las diferencias de concentración de sodio y de potasio en el interior y en el exterior de la membrana, porque los iones sodio difunden hacia el interior durante la despolarización y los iones potasio difunden hacia el exterior durante la repolarización. Para un único potencial de acción este efecto es tan pequeño que no se puede medir. De hecho, se pueden transmitir entre 100.000 y 50 millones de impulsos de las grandes fibras nerviosas y de gran tamaño antes de que las diferencias de concentración alcancen el punto de que se interrumpa la conducción del potencial de acción. Aun así, con el tiempo se hace necesario restablecer las diferencias de las concentraciones de membrana de sodio y de potasio. Esto se consigue por la acción de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$. Como esta bomba precisa energía para esta operación, esta <<recarga>> de la fibra nerviosa es un proceso metabólico activo que utiliza la energía que produce del sistema energético del trifosfato de adenosina (ATP) de la célula.³

Una característica especial de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa es que su grado de actividad se estimula mucho cuando se acumula un exceso de iones sodio en el interior de la membrana celular. De hecho, la actividad de bombeo aumenta aproximadamente en proporción a la tercera potencia de esta concentración interna de sodio: aumenta desde 10 hasta 20 mEq/l, la actividad de la bomba no sólo aumenta, sino que lo hace aproximadamente ocho veces. Por tanto, es fácil comprender cómo el proceso de <recarga> de la fibra nerviosa se puede poner rápidamente en movimiento siempre que empiezan a <agotarse> las diferencias de concentración de los iones sodio y potasio a través de la membrana.³

Meseta en algunos potenciales de acción.

En algunos casos la membrana excitada no se repolariza inmediatamente después de la despolarización; por el contrario, el potencial permanece en una meseta cerca del máximo del potencial de espiga durante muchos milisegundos, y sólo después

comienza la repolarización. La meseta generalmente prolonga el periodo de despolarización. Este tipo de potencial de acción se produce en las fibras musculares cardíacas, en las que la meseta dura hasta 0,2 a 0,3 segundos y hace que la contracción del músculo cardíaco dure este mismo y prolongado período de tiempo.³

La causa de la meseta es una combinación de varios factores. En primer lugar, en el proceso de despolarización del músculo cardíaco participan dos tipos de canales: 1) los canales de sodio habituales activados por el voltaje, denominados canales rápidos, y 2) los canales de calcio-sodio activados por el voltaje, que tienen una apertura lenta y que, por tanto, se denominan canales lentos. La apertura de los canales rápidos origina la porción en espiga del potencial de acción, mientras que la apertura lenta y prolongada de los canales lentos de calcio-sodio principalmente permite la entrada de iones calcio en la fibra, lo que es responsable en una buena medida también de la porción de meseta del potencial de acción.³

Un segundo factor que puede ser responsable en parte de la meseta es que los canales de potasio activados por el voltaje tienen una apertura más lenta de lo habitual, y con frecuencia no se abren mucho hasta el final de la meseta. Esto retrasa la normalización del potencial de membrana hacia su valor negativo de -80 a -90 mV.³

Ritmicidad de algunos tejidos excitables: descarga repetitiva.

Las descargas repetitivas autoinducidas aparecen normalmente en el corazón, en la mayor parte del músculo liso y en muchas neuronas del sistema nervioso central. Estas descargas rítmicas producen: 1) el latido rítmico del corazón; 2) el peristaltismo rítmico de los intestinos, y 3) fenómenos neuronales, como el control rítmico de la respiración.³

Además, casi todos los demás tejidos excitables pueden descargar de manera repetitiva si se reduce lo suficiente el umbral de estimulación de las células del tejido. Por ejemplo, incluso las fibras nerviosas grandes y las fibras musculares esqueléticas, que normalmente son muy estables, muestran descargas repetitivas cuando se colocan en una solución que contiene el fármaco veratrina o cuando la

concentración del ion calcio disminuye por debajo de un valor crítico, porque estos dos hechos aumentan la permeabilidad de la membrana al sodio.³

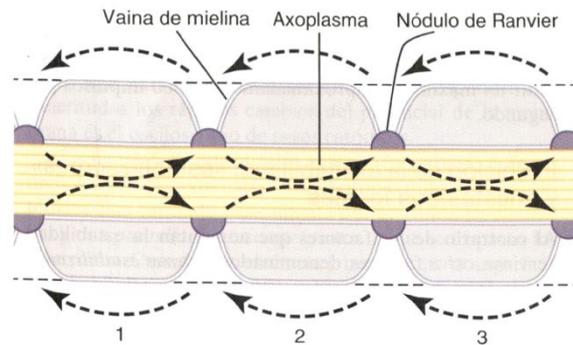
Proceso de reexcitación necesario para la ritmicidad espontánea. Para que se produzca ritmicidad espontánea la membrana, incluso en su estado natural, debe ser lo suficientemente permeable a los iones sodio (o a los iones calcio y sodio a través de los canales lentos de calcio-sodio) como para permitir la despolarización automática de la membrana. El potencial de membrana <<en reposo>> del centro de control rítmico del corazón es de sólo -60 a -70 mV. Este voltaje no es lo suficientemente negativo como para mantener totalmente cerrados los canales de sodio y de calcio. Por tanto, se produce la siguiente secuencia: 1) algunos iones sodio y calcio fluyen hacia el interior; 2) esto produce aumento del voltaje de la membrana en dirección positiva, que aumenta más la permeabilidad de la membrana; 3) se produce flujo de entrada de aún más iones, y 4) aumenta más la permeabilidad de manera progresiva, hasta que se genera un potencial de acción. Después, al final del potencial de acción se repolariza la membrana. Después de otra demora de milisegundos o segundos de excitabilidad espontánea produce una nueva despolarización y se produce espontáneamente un nuevo potencial de acción. Este ciclo continúa de manera indefinida y produce la excitación rítmica autoinducida del tejido excitable. El flujo excesivo de salida de iones potasio desplaza grandes cantidades de cargas positivas hacia el exterior de la membrana, dejando en el interior de la fibra una negatividad mucho mayor de lo que se produciría de otra manera. Esto continúa durante aproximadamente un segundo después de que haya finalizado el potencial de membrana al potencial de Nernst del potasio. Éste es un estado denominado hiperpolarización. Siempre que exista este estado no se producirá autoexcitación. Pero la conductancia excesiva al potasio (y el estado de hiperpolarización) desaparece gradualmente, después de que haya finalizado el potencial de acción, lo que permite que el potencial de membrana aumente de nuevo hasta el umbral de excitación. Entonces se produce súbitamente un nuevo potencial de acción y el proceso se repite de manera indefinida.³

Características especiales de la transmisión de señales en los troncos nerviosos.

Fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas. Las fibras mas grandes son mielinizadas y las pequeñas no mielinizadas. Un tronco nervioso medio contiene aproximadamente el doble de fibras no mielinizadas que mielinizadas. El núcleo central de la fibra del axón, y la membrana del axón es la membrana que realmente conduce el potencial de acción. El axón contiene en su centro el axoplasma, que es un líquido intracelular viscoso. Alrededor de axón hay una vaina de mielina que con frecuencia es mucho más gruesa que el propio axón. Aproximadamente una vez cada 1 a 3 mm a lo largo de la vaina de mielina hay un nódulo de Ranvier.³

Las células de Schwann depositan la vaina de mielina alrededor del axón de la siguiente manera: en primer lugar, la membrana de una célula de Schwann rota muchas veces alrededor del axón, depositando múltiples capas de membrana de la célula de Schwann que contiene la sustancia lipídica esfingomielina. Esta sustancia es un excelente aislante eléctrico que disminuye el flujo iónico a través de la membrana aproximadamente 5000 veces. En la unión entre dos células de Schwann sucesivas a lo largo el axón permanece una pequeña zona no aislada de sólo 2 a 3 micrómetros de longitud en la que los iones pueden seguir fluyendo con facilidad a través de la membrana del axón entre el líquido extracelular y el líquido intracelular del interior del axón. Esta zona se denomina nódulo de Ranvier.³

Conducción <<saltatoria>> en las fibras mielinizadas de un nódulo a otro. Aunque casi no pueden fluir iones a través de las gruesas vainas de mielina de los nervios mielinizados. Pueden fluir fácilmente a través de los nódulos de Ranvier. Por tanto, los potenciales de acción se producen sólo en los nódulos. A pesar de todo, los potenciales de acción se conducen desde el nódulo a otro; esto se denomina conducción saltatoria. Es decir, la corriente eléctrica fluye por el líquido extracelular circundante que está fuera de la vaina de mielina, así como por el axoplasma del interior del axón, de un nódulo a otro, excitando nódulos sucesivos uno después de otro. Así , el impulso nervioso recorre a saltos la fibra, lo que es el origen del término <<saltatoria>>.³



Conducción saltatoria a lo largo de un axón mielinizado. El flujo de corriente eléctrica desde un nodo a otro se ilustra con las flechas.

La conducción saltatoria es útil por dos motivos. Primero, al hacer que el proceso de despolarización salte intervalos largos a lo largo del eje de la fibra nerviosa, este mecanismo aumenta la velocidad 5 a 50 veces. Segundo, la conducción saltatoria conserva la energía para el axón porque sólo se despolarizan los nodulos, permitiendo una pérdida de iones tal vez 100 veces menor de lo que sería necesario de otra manera, y por tanto precisa poco metabolismo para restablecer las diferencias de concentración de sodio y de potasio a través de la membrana después de una serie de impulsos nerviosos.³

Otra característica adicional a la conducción saltatoria en las fibras mielinizadas gruesas es la siguiente: el excelente aislamiento que ofrece la membrana de mielina y la disminución de 50 veces de la capacitancia de la membrana permiten que se produzca la repolarización con muy poca transferencia de iones.³

Velocidad de conducción en las fibras nerviosas. La velocidad de conducción en las fibras nerviosas varía desde tan sólo 0,25 m/s en las fibras no mielinizadas muy pequeñas hasta 100 m/s (la longitud de un campo de fútbol en un segundo) en las fibras mielinizadas muy grandes.³

Excitación: el proceso de generación del potencial de acción.

Básicamente, cualquier factor que haga que los iones sodio comiencen a difundir hacia el interior a través de la membrana en un número suficiente puede desencadenar la apertura regenerativa automática de los canales de sodio. Esto se puede deber a un trastorno mecánico de la membrana, a los efectos químicos sobre

la membrana o al paso de electricidad a través de la membrana. Todos ellos se utilizan en diferentes puntos del cuerpo para generar potenciales de acción nerviosos o musculares: presión nerviosa para excitar las terminaciones sensitivas de la piel, neurotransmisores químicos para transmitir señales desde una neurona a la siguiente en el cerebro y una corriente eléctrica para transmitir señales entre células musculares sucesivas del corazón y del intestino. Con el objetivo de comprender el proceso de excitación, comencemos analizando los principios de la estimulación eléctrica.³

Excitación de una fibra nerviosa por un electrodo metálico cargado negativamente. El método habitual para excitar un nervio o músculo en el laboratorio experimental es aplicar electricidad a la superficie del nervio del músculo mediante dos electrodos pequeños, uno de los cuales tiene carga negativa y el otro positiva. Cuando se hace esto la membrana excitable se estimula en el electrodo negativo.³

La causa de este efecto es la siguiente: recuérdese que el potencial de acción se inicia por la apertura de canales de sodio activados por el voltaje. Además, estos canales se abren por una disminución del voltaje eléctrico en reposo normal a través de la membrana. Es decir, la corriente negativa desde el electrodo reduce el voltaje del exterior de la membrana hasta un valor negativo más próximo al voltaje del potencial negativo del interior de la fibra. Esto reduce el voltaje eléctrico a través de la membrana y permite que se abran los canales de sodio, lo que da lugar a un potencial de acción. Por el contrario, en el electrodo positivo la inyección de cargas positivas sobre el exterior de la membrana nerviosa aumenta la diferencia del voltaje a través de la membrana en lugar de reducirla. Esto produce un estado de hiperpolarización, que realmente reduce la excitabilidad de la fibra en lugar de producir un potencial de acción.³

Umbral de excitación y <<potenciales locales agudos>>. Un estímulo eléctrico negativo débil puede no ser capaz de excitar una fibra. Sin embargo, cuando aumenta el voltaje del estímulo se llega a un punto en el que se produce la excitación. Un estímulo muy débil en el punto A hace que el potencial de la membrana cambie desde -90 a -85 mV, aunque este cambio no es suficiente para que se produzcan los procesos regenerativos automáticos del potencial de acción.

En el punto B el estímulo es mayor pero su intensidad tampoco es suficiente. Sin embargo, el estímulo altera localmente el potencial de la membrana durante hasta 1 ms o más después de estos dos estímulos débiles. Estos cambios locales de potencial se denominan potenciales locales agudos y, cuando no pueden generar un potencial de acción, se denominan potenciales subliminales agudos.³

<<Período refractario>> tras un potencial de acción, durante el cual no se puede generar un nuevo estímulo .

No se puede producir un nuevo potencial de acción en una fibra excitable mientras la membrana siga despolarizada por el potencial de acción precedente. El motivo de esto es que poco después del inicio del potencial de acción se inactivan los canales de sodio (o los canales de potasio, o ambos), y ninguna magnitud de la señal excitadora que se aplique a estos canales en este momento abrirá las compuertas de inactivación. La única situación que permitirá que se vuelva a abrir es que el potencial de membrana vuelva al nivel de potencial de membrana en reposo original o cerca del mismo. Entonces en otra pequeña fracción de segundo se abren las compuertas de inactivación del canal y se puede iniciar un nuevo potencial de acción.³

El período durante el cual no se puede generar un segundo potencial de acción, incluso con un estímulo intenso, se denomina período refractaria absoluto. Para las fibras nerviosas mielinizadas grandes este período es de aproximadamente 1/2500 segundos. Por tanto, se puede calcular fácilmente que una fibra de este tipo puede transmitir un máximo de aproximadamente 2500 impulsos por segundo.³

Inhibición de la excitabilidad <<estabilizadores>> y anestésicos locales.

Al contrario de los factores que aumentan la estabilidad nerviosa, otros factores denominados factores estabilizadores de la membrana, pueden reducir la excitabilidad. Po ejemplo una concentración elevada de calcio en el líquido extracelular reduce la permeabilidad de la membrana a los iones sodio y reduce simultáneamente la excitabilidad. Por tanto, se dice que el ion calcio es un <<estabilizador>>.³

Anestésicos locales. Entre los estabilizadores más importantes están las muchas sustancias que se utilizan en clínica como anestésicos locales, como procaína y tetracaína. La mayor parte de estos compuestos actúa directamente sobre las compuertas de activación de los canales de sodio, haciendo que sea mucho más difícil abrir estas compuertas, reduciendo de esta manera la excitabilidad de la membrana. Cuando se ha reducido tanto la excitabilidad que el cociente entre la intensidad del potencial de acción respecto al umbral de excitabilidad (denominado <<factor de seguridad>>) se reduce por debajo de 1, los impulsos nerviosos no pasan a lo largo de los nervios anestesiados.³

2.2.2 Fisiología de la transmisión del dolor.

Una de las razones más frecuentes por las que una persona consulta a un médico es porque tiene dolor. Sherrington llamó dolor “al adjunto físico de un reflejo protector iterativo”. Por lo general, los estímulos dolorosos inician respuestas poderosas de retiro y evitación. El dolor difiere de otras sensaciones en que se activa una alarma de que algo está mal, tiene prioridad sobre otras señales y se relaciona con un estado afectivo desagradable. Resulta muy complejo, ya que cuando el dolor se prolonga y el tejido se daña, las vías nociceptivas centrales se sensibilizan y reorganizan.⁴

Las sensaciones de dolor y temperatura se originan en dendritas no mielinizadas o neuronas situadas alrededor de los folículos pilosos en toda la piel lampiña o con pelo, así como en tejidos profundos. Los impulsos de los nociceptores (dolor) se transmiten por dos tipos de fibras. Un sistema comprende fibras A δ con vainas delgadas de mielina (2 a 5 μm de diámetro) que conducen a una velocidad de 12 a 30 m/s. El otro contiene fibras C no mielinizadas (0.4 a 1.2 μm de diámetro) que conducen a velocidad baja de 0.5 a 2 m/s. Los termorreceptores también poseen estos dos tipos de fibras. Los receptores para frío se hallan en las terminaciones dendríticas de las fibras A δ y C, mientras que los receptores para calor se encuentran en las fibras C (Fig. 7).⁴

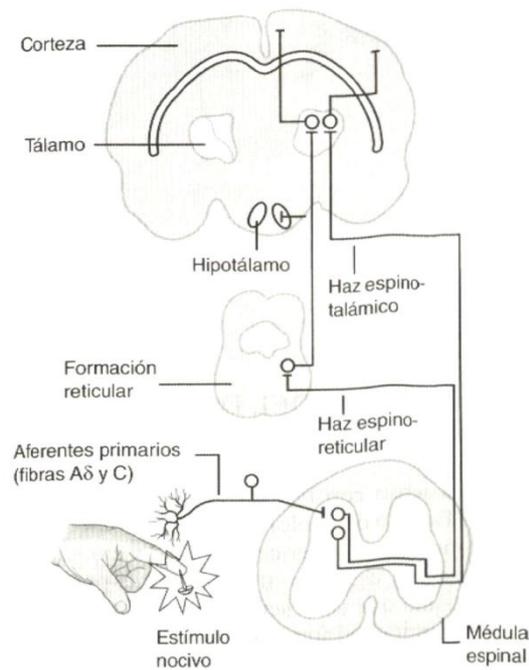


Fig. 7 Transmisión de la señal nociceptivas de las fibras A δ y C

Los nociceptores mecánicos reaccionan a la presión intensa. Los nociceptores térmicos se activan con temperaturas cutáneas mayores de 45 $^{\circ}$ o con el frío intenso. Los nociceptores sensibles a estímulos químicos responden a varios agentes, como bradicinina, histamina, acidez marcada y sustancias irritantes del ambiente. Los nociceptores polimodales reaccionan a combinaciones de estos estímulos.⁴

Los experimentos de mapeo muestran que la piel tiene puntos moderado sensibles al frío y sensibles al calor. Hay cuatro a 10 veces más puntos sensibles al frío que al calor. El umbral para activación de los receptores de calor es 30 $^{\circ}$ C y aumentan su frecuencia de activación hasta 46 $^{\circ}$ C, Los receptores para frío se encuentran inactivos a temperatura de 40 $^{\circ}$ C , pero aumentan de modo constantes su velocidad de activación cuando la temperatura de la piel se reduce a cerca de 24 $^{\circ}$ C. Conforme disminuye la temperatura cutánea, la frecuencia de activación de los receptores para frío disminuye hasta que la temperatura llega a 10 $^{\circ}$ C. Debajo de ese límite, permanecen inactivos y el frío se vuelve un anestésico local eficaz.⁴

Como los órganos sensitivos se ubican debajo del epitelio, la temperatura de los tejidos subcutáneo es la que determina las respuestas. Los objetos metálicos fríos se perciben más fríos que los objetos de madera a la misma temperatura porque el

metal conduce y retira el calor de la piel con más rapidez., lo cual enfría los tejidos subcutáneos en mayor medida. ⁴

Un avance importante en este campo ha sido la clonación de tres termorreceptores y nociceptores. El receptor para el frío moderado es el receptor 1 sensible al frío y al mentol (CMR 1). Dos tipos de receptores vanilloides (VR1 y VRL1) reaccionan al calor nocivo. La Las vainillas constituyen un grupo de compuestos, incluida la capsaicina, que causa dolor. Los receptores VR1 responden no sólo a la capsaicina, sino también a los protones y las temperaturas que pudieran ser nocivas mayores de 43°C. El VRL-1, que reacciona a temperaturas mayores e 50°C, pero no a la capsaicina, se ha aislado de las fibras C. El probable que haya muchos tipos de receptores en las terminaciones de las fibras C periféricas aisladas; por ello, las fibras aisladas tal vez reaccionen a muchos estímulos nocivos diferentes. Sin embargo, las propiedades distintas de los receptores CR1 y VRL-1 hacen probable que haya también muchos sistemas de fibras C nociceptoras.⁴

El CMR1, el VR1 y el VRL1 son miembros de la familia con potencial receptor transitorio (TRP) de los conductos iónicos excitadores. VR1 tiene un sitio de unión para 4,5.difosfato de fosdatidilinositol (PIP₂), y cuando la cantidad de este último unido disminuye, la sensibilidad de los receptores aumenta. Aparte de que la activación del receptor para frío produce entrada de iones calcio (Ca²⁺), se sabe poco sobre las bases iónicas de la despolarización inicial que produce. En los receptores cutáneos, en general, es probable que la despolarización se deba a la inhibición de los conductos de potasio (K⁺), activación de los conductos de sodio (Na⁺) o la inhibición de la bomba sodio-potasio (Na⁺-K⁺), pero no se ha hecho la distinción entre estas posibilidades.⁴

Clasificación del Dolor.

Con fines científicos y clínicos, la International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como “una sensación y experiencia emocional desagradables relacionadas con daño hístico real o potencial, o que se describe en términos de tales daños”. Esto debe distinguirse del concepto de nocicepción, que dicha asociación define como la actividad inconsciente inducida por un estímulo dañino aplicado a los receptores sensitivos.⁴

A veces el dolor se clasifica como rápido o lento. Un estímulo doloroso causa una sensación “viva”, aguda, localizada (dolor rápido) seguida de una sensación sorda, intensa, difusa y desagradable (dolor lento). La evidencia sugiere que el dolor rápido se debe a la actividad en las fibras para dolor $A\delta$, mientras que el lento se debe a la acción en las fibras para dolor C. El prurito y el cosquilleo se relacionan con la sensación dolorosa.⁴

A menudo el dolor se clasifica como dolor fisiológico o agudo y dolor patológico o crónico que incluye al dolor inflamatorio y el dolor neuropático. Por lo general, el dolor agudo es de inicio súbito y desaparece durante el proceso de curación. El dolor agudo puede considerarse un “dolor bueno”, ya que obedece a un importante mecanismo protector. El reflejo de retiro es un ejemplo de esta función protectora de dolor.⁴

El dolor crónico puede considerarse un “dolor malo” porque persiste mucho después de la recuperación de una lesión y a menudo es resistente a los analgésicos usuales, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opiáceos. El dolor crónico tal vez sea resultado de la lesión nerviosa (dolor neuropático), como en la neuropatía diabética, el daño nervioso inducido por una toxina o isquemia. La causalgia es un tipo de dolor neuropático.⁴

A menudo el dolor se acompaña de hiperalgesia y alodinia. La hiperalgesia es una respuesta exagerada a un estímulo nocivo, mientras que la alodinia constituye una sensación de dolor como reacción a un estímulo inocuo. Un ejemplo de esto último es la sensación dolorosa de una ducha tibia cuando la piel está dañada por quemadura solar.⁴

La hiperalgesia y la alodinia aumentan mucho la sensibilidad de las fibras aferentes nociceptivas. Las células lesionadas liberan sustancias como iones potasio que despolarizan las terminaciones nerviosas, lo cual aumenta la posibilidad de respuesta de los nociceptores. Las células lesionadas también liberan bradicinina y sustancia P, las cuales sensibilizan aún más las terminaciones nociceptivas. Los mastocitos descargan histamina; las plaquetas, serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) y, las membranas celulares, prostaglandinas; todo esto contribuye al proceso inflamatorio y activa o sensibiliza los nociceptores. Algunas

de las sustancias liberadas inducen la liberación de otras (p.ej. la bradicinina estimula las fibras A δ y C, y aumentan la síntesis y la liberación de prostaglandinas). La prostaglandina E₂ (un metabolito del ácido araquidónico obtenido por la ciclooxigenasa) se libera de las células dañadas y causa hiperalgesia. Ésta es la razón por lo que el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (inhibidores de la ciclooxigenasa) alivia el dolor.⁴

Dolor Profundo

La principal diferencia entre la sensibilidad superficial y la profunda es la naturaleza distinta del dolor que causan los estímulos nocivos. Es probable que esto se deba a la deficiencia relativa de las fibras nerviosas A δ en las estructuras profundas, por lo que hay poco dolor rápido “vivo” y rápido. Además, el dolor profundo y visceral es poco localizado, origina náusea y muchas veces se acompaña de transpiración y cambios en la presión sanguínea. El dolor puede inducirse de modo experimental en el periostio y los ligamentos si se inyecta solución salina hipertónica en ellos. El dolor generado de esta manera inicia la contracción refleja de los músculos esqueléticos cercanos. Esta contracción refleja es similar al espasmo muscular relacionado con las lesiones óseas, de tendones y de articulaciones. Los músculos que se contraen de modo constante presentan isquemia, la cual estimula los receptores del dolor en los músculos. A su vez, el dolor induce más espasmo, lo cual establece un círculo vicioso.⁴

Dolor Visceral.

Además de ser poco localizado, desagradable y de acompañarse de náusea y síntomas autonómicos, el dolor visceral a menudo se irradia a otras áreas.⁴

Al igual que el sistema nervioso somático, el autónomo tiene componentes aferentes, estaciones integradoras centrales y vías eefectoras. Los receptores para dolor y las otras modalidades sensitivas que se encuentran en las vísceras, son similares a los de la piel, pero existen diferencias marcadas en su distribución. Las vísceras tienen pocos receptores para temperatura y contacto, no presentan propioceptores; poseen nociceptores, aunque con una distribución más escasa que en las estructuras somáticas.⁴

Las fibras aferentes de las estructuras viscerales llegan al sistema nervioso central (SNC) a través de nervios simpáticos y parasimpáticos. Sus cuerpos celulares se ubican en las raíces dorsales y los ganglios homólogos de los pares craneales. En particular, hay aferentes viscerales en los nervios facial, glossofaríngeo y vago; en las raíces torácicas y lumbares superiores, y en las raíces sacras. Es posible que haya fibras aferentes viscerales provenientes de los ojos en el nervio trigémino.⁴

Como casi todo mundo sabe por experiencia personal el dolor visceral puede ser muy intenso. Los receptores en las paredes de vísceras huecas son sumamente sensibles a la distensión de órganos. La distensión puede producirse de manera experimental en el tubo digestivo mediante inflación de un globo deglutido unido a una sonda. Esto genera dolor que aumenta y disminuye(cólico intestinal) conforme el intestino se contrae y relaja sobre el globo. Se produce cólico similar en la obstrucción intestinal por las contracciones del intestino dilatado proximal a la obstrucción. Cuando una víscera está inflamada o hiperémica, estímulos relativamente menores originan dolor intenso. Tal vez sea una modalidad de hiperalgesia.⁴

Dolor Referido.

A menudo la irritación de una víscera produce dolor que no se percibe en el sitio, sino en alguna estructura somática que puede estar a una distancia considerable. Se dice que este dolor está referido a la estructura somática. Es obvio que el conocimiento del dolor referido y los sitios frecuentes de este tipo de dolor de cada víscera tiene gran importancia para el médico. Tal vez el ejemplo más conocido sea la referencia del dolor cardiaco a la cara interna del brazo izquierdo. Otros ejemplos incluyen dolor en la punta del hombro causado por irritación de la porción central del diafragma y el dolor en el testículo generado por la distensión del uréter. Hay muchos casos más en la práctica de la medicina, la cirugía y la odontología. Sin embargo, los sitios de referencia no son estereotipados y a menudo hay lugares de referencia inusual. Por ejemplo, el dolor cardiaco puede referirse al brazo derecho, la región abdominal, incluso a la espalda y el cuello.⁴

Cuando el dolor es referido, casi siempre es una estructura que se desarrolló del mismo segmento embrionario o dermatoma que la estructura en la que se origina

el dolor. Este principio se llama regla dermatómica. Por ejemplo, el corazón y el brazo nacen en el mismo segmento, y el testículo migró con su inervación desde la cresta urogenital primitiva de la cual se desarrollaron el riñón y el uréter. ⁴

La base probable para el dolor referido es la convergencia de las fibras para el dolor somático y visceral en las mismas neuronas de segundo orden en el asta dorsal que se proyectan al tálamo y luego a la corteza somatosensitiva. Esto se conoce como teoría de convergencia-proyección. Las neuronas somáticas y viscerales convergen en las láminas I-VI del asta dorsal ipsolateral, pero las neuronas de la lámina VII reciben aferentes de ambos lados del cuerpo, un requerimiento para que la convergencia explique la referencia al lado contrario de la fuente dolorosa. En situaciones normales, las fibras nociceptivas somáticas no activan las neuronas de segundo orden, pero cuando se prolonga el estímulo visceral, se producen facilitación de las terminaciones de fibras somáticas. En ese caso, aquéllas estimulan las neuronas de segundo orden y por supuesto que el cerebro no puede determinar si el estímulo proviene de la víscera o del área de referencia.⁴

2.3. Inflamación.

La supervivencia de todos organismos requiere que puedan eliminar los agentes invasores extraños, como patógenos infecciosos y los tejido dañados. Estas funciones están mediadas por una compleja respuesta del huésped denominada inflamación. la inflamación es una respuesta protectora cuya intención es eliminar la causa inicial de la lesión celular así como las células y los tejidos necróticos resultantes de la lesión original. La inflamación cumple su función protectora diluyendo, destruyendo o neutralizando los agentes perjudiciales.⁵

Sin inflamación, las infecciones pasarían desapercibidas y las heridas nunca cicatrizarían. En el contexto de las infecciones, la inflamación forma parte de una respuesta protectora más amplia que los inmunólogos denominan inmunidad innata.⁵

Aunque la inflamación ayuda a eliminar las infecciones y otros estímulos nocivos y da comienzo a la reparación, la reacción inflamatoria y el posterior proceso reparador pueden causar un daño considerable. Los componentes de la reacción inflamatoria que destruyen y eliminar los microbios y los tejidos muertos son capaces de lesionar también los tejidos normales. Por consiguiente, la lesión puede acompañar a reacciones inflamatorias beneficiosas completamente normales y la patología puede incluso convertirse en la característica dominante si la reacción es muy intensa, prolongada, o inapropiada.⁵

Algunas de las enfermedades más desconcertantes en los humanos son trastornos en los que la base fisiopatológica es una inapropiada, con frecuencia crónica. Por ello, el proceso de la inflamación es fundamental en la práctica de la medicina clínica.⁵

Las células y las moléculas de la defensa del huésped circulan normalmente en la sangre, y el objetivo de la reacción inflamatoria es llevarlas al sitio de la infección o del daño tisular. Varios tipos de células y de moléculas desempeñan funciones importantes en la inflamación. Éstas comprenden los leucocitos de la sangre y las proteínas plasmáticas, células de las paredes vasculares y células y matriz extracelulares del tejido conjuntivo circundante.⁵

La inflamación puede ser aguda o crónica. La aguda tiene un comienzo rápido y corta duración, que va de pocos minutos a varios días, y se caracteriza por exudación de líquido y proteínas plasmáticas y acumulación predominante de leucocitos, polimorfonucleares. La inflamación crónica puede ser más insidiosa, tiene una mayor duración y queda tipificada por el aflujo de linfocitos y macrófagos con proliferación vascular y fibrosis (cicatrización) acompañantes. Todas las reacciones inflamatorias agudas siguen una secuencia bastante estereotípica en la que los vasos sanguíneos y los leucocitos son los principales participantes. Cuando un huésped se encuentra con un agente lesivo o células muertas, los fagocitos residentes en los tejidos intentan eliminar estos agentes. Al mismo tiempo, los fagocitos y otras células del huésped reaccionan a la presencia de una sustancia extraña o anormal liberando varias moléculas de proteínas y lípidos que funcionan como mediadores químicos de la inflamación. También se producen mediadores a partir de las proteínas plasmáticas que reaccionan con los microbios o con los tejidos lesionados. Algunos de estos mediadores actúan sobre los pequeños vasos sanguíneos de la vecindad y promueven la salida de plasma y el reclutamiento de leucocitos circulantes en el sitio en donde se localiza el agente causal. Los leucocitos reclutados son activados por el agente lesivo y por mediadores producidos localmente, y los leucocitos activados intentan eliminar el agente causal por fagocitosis. Un efecto secundario desafortunado de los leucocitos es que pueden dañar los tejidos normales del huésped.⁵

Las manifestaciones externas de la inflamación, que con frecuencia se denominan signos cardinales, son consecuencia de cambios vasculares y del reclutamiento celular: calor, rubor y tumor. Las dos características cardinales adicionales de la inflamación aguda, dolor y pérdida de la función, se producen como consecuencia de la elaboración de mediadores y del daño mediado por los leucocitos. Cuando se elimina el agente lesivo y los mecanismos antiinflamatorios se vuelven activos, el proceso remite y el huésped vuelve a un estado de salud normal. Si no se puede eliminar rápidamente el agente lesivo, el resultado puede ser una inflamación crónica.⁵

2.3.1. Inflamación Aguda.

La inflamación aguda es una respuesta rápida a un agente lesivo, microbios y a otras sustancias extrañas que está diseñada para liberar leucocitos y proteínas plasmáticas en los sitios de lesión. En el foco lesivo, los leucocitos eliminan a los invasores y comienzan el proceso de digerir y deshacerse de los tejidos necróticos.⁵

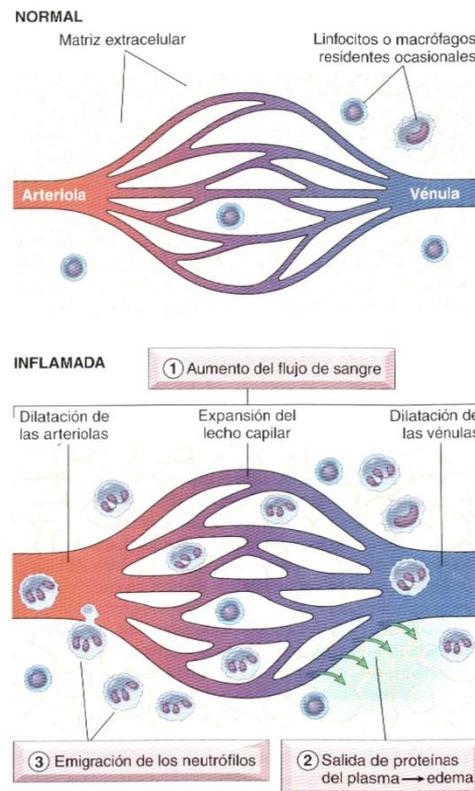


Fig. 8 Cambios Vasculares durante la Inflamación

La inflamación aguda tiene dos componentes principales:

- Cambios vasculares: alteraciones en el calibre vascular que dan lugar a un aumento del flujo sanguíneo (vasodilatación) y a cambios estructurales que permiten a las proteínas plasmáticas abandonar la circulación (aumento de la permeabilidad vascular) (Fig. 8).
- Acontecimientos celulares: migración de los leucocitos de la microcirculación y acumulación en el foco de lesión (reclutamiento y activación celulares). Los leucocitos principales en la inflamación aguda son los neutrófilos (leucocitos polimorfonucleares).⁵

Estímulos para la inflamación aguda.

Las reacciones inflamatorias agudas pueden ser desencadenadas por varios estímulos.⁵

- Las infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias) se encuentran entre las causas más comunes y médicamente importantes de inflamación.
- **Los traumatismos** (contusos y penetrantes) y los agentes físicos y químicos (lesión térmica, p. ej. quemaduras o congelación; radiación; algunas sustancias químicas ambientales) lesionan las células del huésped y desencadenan reacciones inflamatorias.
- La necrosis tisular (de cualquier causa), incluida la isquemia (como el infarto al miocardio) y la lesión física y química.
- Cuerpos extraños (astillas, suciedad, suturas)
- Reacciones inmunitarias (también denominadas reacciones de hipersensibilidad) frente a sustancias ambientales o frente a los propios tejidos. Dado que estos estímulos para las respuestas inflamatorias no pueden eliminarse, tales reacciones tienden a ser persistentes, tienen con frecuencia características de inflamación crónica y son causas importantes de morbilidad y mortalidad. En ocasiones se emplea el término <<enfermedad inflamatoria por mediación inmunitaria>> para referirse a este grupo de trastornos.⁵

Cada uno de estos estímulos puede inducir reacciones con algunas características distintivas, pero todas las reacciones inflamatorias tienen las mismas características básicas.⁵

Cambios vasculares.

Cambios en el calibre y flujo vascular. Los cambios en los vasos sanguíneos comienzan rápidamente después de la infección o lesión pero pueden desarrollarse a velocidades variables, dependiendo de la naturaleza e intensidad del estímulo inflamatorio original.⁵

- Después de una vasoconstricción transitoria (que dura sólo unos segundos) se produce una *vasodilatación* arteriolar, lo que da lugar a un aumento

localizado del flujo de sangre y una congestión de los lechos capilares en sentidos posterior. Esta expansión vascular es la causa del enrojecimiento (eritema) y aumento del calor que, de modo característico, se observan en la inflamación aguda.

- A medida que la microvasculatura se vuelve más permeable, el líquido rico en proteínas pasa a los tejidos extravasculares. Se origina así una mayor concentración de los hematíes, aumentando por consiguiente la viscosidad de la sangre y produciendo un enlentecimiento de la circulación. Estos cambios se ven reflejados microscópicamente por numerosos vasos pequeños dilatados repletos de hematíes y con un flujo sanguíneo lento, proceso denominado estasis.
- A medida que se desarrolla la estasis, los leucocitos (principalmente neutrófilos) comienzan a acumularse en la superficie del endotelio vascular, proceso denominado marginación. Es la primera etapa en el viaje de los leucocitos a través de la pared vascular hacia el interior del tejido intersticial.⁵

Aumento de la permeabilidad vascular. En la fase inicial de la inflamación, la vasodilatación arteriolar y el aumento de la presión hidrostática intravascular, lo que da lugar al paso de líquido de los capilares a los tejidos. Este líquido, denominado trasudado, es esencialmente ultrafiltrado de plasma sanguíneo y contiene pocas proteínas. Sin embargo, la trasudación se ve pronto eclipsada por un aumento de la permeabilidad vascular que permite el paso de líquido rico en proteínas e incluso de células (denominado exudado) al intersticio. La pérdida de líquido rico en proteínas al espacio perivascular reduce la presión osmótica intravascular y aumenta la presión osmótica del líquido intersticial. El resultado neto es una salida de agua e iones a los tejidos extravasculares. La acumulación de líquidos en los espacios extravasculares recibe el nombre de edema; el líquido puede ser un trasudado o un exudado. Mientras los exudados son típicos de la inflamación, los trasudados se acumulan en diversas afecciones no inflamatorias.⁵

Varios mecanismos pueden contribuir a un aumento de la permeabilidad vascular en las reacciones inflamatorias agudas.⁵

- La contracción de la célula endotelial, que lleva a hiatos intercelulares en las vénulas es la causa más frecuente del aumento de la permeabilidad vascular. Es un proceso reversible desencadenado por la histamina, la bradicinina, los leucotrienos y otros muchos mediadores químicos. Se produce la contracción de la célula endotelial rápidamente después de la unión de los mediadores a receptores específicos, suele tener una corta duración (15-30 minutos) y recibe la denominación de respuesta transitoria inmediata. Citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1) pueden inducir una retracción más lenta y más prolongada de las células endoteliales debido a cambios en el citoesqueleto. Esta reacción puede tardar de 4 a 6 horas en desarrollarse después del desencadenante inicial y persistir durante 24 horas o más.
- La lesión endotelial da lugar a fuga vascular al causar necrosis y desprendimiento de las células endoteliales. Por lo general, se observa una lesión directa en las células endoteliales después de las lesiones graves. En la mayoría de los casos, la fuga comienza inmediatamente después de la lesión y persiste durante varias horas (o días) hasta que los vasos dañados se tromboxano y curan. Por consiguiente, esta reacción es conocida como respuesta inmediata mantenida. Las vénulas, capilares y arteriolas pueden hallarse afectadas, dependiendo de la localización de la lesión. La lesión directa sobre las células endoteliales puede inducir también una extravasación prolongada retardada que comienza con un retraso de 2 a 12 horas, dura varias horas o incluso días y afecta las vénulas y capilares. Entre los ejemplos figuran la lesión térmica de leve a moderada, ciertas toxinas bacterianas y la radiación X o ultravioleta.
- Puede producirse una lesión endotelial mediada por leucocitos como consecuencia de la acumulación de leucocitos a lo largo de la pared vascular. Los leucocitos activados liberan muchos mediadores tóxicos que pueden causar lesión o desprendimiento endotelial.
- El aumento de la transcitosi s de proteínas por una vía vesicular intracelular aumenta la permeabilidad venular, especialmente después de la exposición a ciertos mediadores, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La transcitosi s se produce a través de canales formados por la fusión de vesículas intracelulares.

- Extravasación de los nuevos vasos sanguíneos. La reparación tisular implica la formación de nuevos vasos (angiogénesis). Estos esbozos vasculares permanecen con fugas hasta que las células endoteliales proliferantes maduran lo suficiente para formar uniones intercelulares. Las nuevas células endoteliales tienen también una mayor expresión de receptores para los mediadores vasoactivos, y algunos de los factores que inducen la angiogénesis inducen directamente una mayor permeabilidad vascular vía transcitosis.⁵

Aunque estos mecanismos son independientes, todos ellos pueden participar en la respuesta a un estímulo dado. Por ejemplo, en una quemadura la extravasación es el resultado de una contracción endotelial mediada químicamente, así como una lesión directa y un daño endotelial mediados por leucocitos.⁵

Respuesta de los vasos linfáticos. Gran parte de la énfasis en la descripción de la inflamación se pone en las reacciones de los vasos sanguíneos, pero los linfáticos participan también en la respuesta. Como es bien sabido, la pequeña cantidad de líquido intersticial formado normalmente es eliminado por la circulación linfática. En la inflamación, el flujo linfático aumenta y ayuda a evacuar el líquido del edema del espacio extravascular. Dado que las uniones de los vasos linfáticos son laxas, el líquido linfático se equilibra al final con el líquido extravascular. Además del líquido, los leucocitos y los restos celulares pueden encontrar su camino a la linfa. En las reacciones inflamatorias intensas, especialmente en las causadas por microbios, los vasos linfáticos pueden transportar el agente causal; pueden llegar a inflamarse de modo secundario (linfagitis), al igual que los ganglios linfáticos de drenaje (linfadenitis). Los ganglios linfáticos inflamados se hallan con frecuencia aumentados de tamaño debido a la hiperplasia de los folículos linfáticos y al aumento en la cifra de células fagocíticas que revisten los senos de los ganglios linfáticos. Esta constelación de cambios patológicos reciben la denominación de linfadenitis reactiva o inflamatoria. Para los clínicos, la presencia de estrías rojas ceca de una herida, Estas formaciones estriadas siguen el curso de los canales linfáticos y son diagnósticas de linfagitis; puede, acompañarse de hipertrofia dolorosa de los ganglios linfáticos de drenaje, lo que indica linfadenitis.⁵

Desenlaces de la inflamación aguda.

Aunque las consecuencias de la inflamación aguda se modifican por la naturaleza e intensidad de la lesión, el sitio y tejido afectados, y la capacidad del huésped para organizar una respuesta, la inflamación aguda tiene, generalmente, uno de estos tres desenlaces.⁵

- **Resolución.** Cuando la lesión es limitada o de breve duración, no ha habido daño tisular o éste es mínimo, y cuando el tejido es capaz de sustituir cualquier célula lesionada de modo irreversible, el desenlace habitual es la restauración a una normalidad histológica y funcional. La terminación de la respuesta inflamatoria aguda implica la neutralización, descomposición o degradación enzimática de los diversos mediadores químicos, la normalización de permeabilidad vascular y el cese de la migración leucocitaria con la posterior muerte (por apoptosis) de los neutrófilos extravasados. Además, los leucocitos comienzan a producir mediadores que inhiben la inflamación y limitan de este modo la reacción. En último término, los esfuerzos combinados del drenaje linfático y de la ingestión por los macrófagos de los restos necróticos llevan a la eliminación del líquido de edema, células inflamatorias y detritus del campo de batalla.
- La progresión de la inflamación crónica puede seguir a la inflamación aguda si no se elimina el agente causal. En algunos casos, puede haber signos de inflamación crónica al comienzo de la lesión. Según la extensión y continuación de la lesión tisular inicial, así como la capacidad de los tejidos afectados para volver a crecer, la inflamación crónica puede seguirse del restablecimiento de la estructura y función normales o puede llevar a cicatrización.
- La cicatrización o fibrosis es la consecuencia de una destrucción tisular sustancial o cuando se produce la inflamación en tejidos que no se regeneran. Además, los exudados fibrinosos extensos (debido al aumento de la permeabilidad vascular) pueden no ser absorbidos completamente y son organizados por crecimiento del tejido conjuntivo, con fibrosis resultante. Pueden formarse abscesos en el marco de unos infiltrados de neutrófilos extensos o en ciertas infecciones bacterianas o fúngicas (se dice

que estos organismos son piógenos o <<formadores de pus>>). Dada la destrucción tisular de base (incluido el daño en la matriz extracelular), el desenlace habitual de la formación de abscesos es la cicatrización.⁵

Patrones Morfológicos de la Inflamación Aguda.

Las reacciones vasculares y celulares que caracterizan la inflamación aguda se refleja en el aspecto morfológico de la reacción. La intensidad de la respuesta inflamatoria, su causa específica y el tejido particular afectado pueden modificar la morfología básica de la inflamación aguda produciendo unos aspectos distintivos. La importancia del reconocimiento de estos patrones morfológicos es que con frecuencia se asocian con estímulos desencadenantes y situaciones clínicas diferentes.⁵

Morfología.

La inflamación serosa se caracteriza por un derrame de un líquido acuoso, relativamente pobre en proteínas que, dependiendo del sitio de lesión, deriva del suero o de las secreciones de las células mesoteliales que revisten las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica. La ampolla cutánea resultante de una quemadura o infección vírica es un buen ejemplo de un derrame seroso acumulado en el interior o debajo de la epidermis de la piel. El líquido de una cavidad serosa recibe la denominación de derrame.⁵

La inflamación fibrinosa se produce como consecuencia de lesiones más intensas, que dan lugar a una mayor permeabilidad vascular que permite que las moléculas de gran tamaño (como el fibrinógeno) atraviesen la barrera endotelial. Histológicamente, la fibrina extravascular acumulada presenta un aspecto de malla de hebras eosinofílicas o en ocasiones de un coágulo amorfo. Es característico de la inflamación un exudado fibrinoso, en el revestimiento de las cavidades corporales, como en las meninges, pericardio y pleura. Tales exudados pueden ser degradados por fibrinólisis, y los restos acumulados pueden ser eliminados por los macrófagos, lo que da lugar al restablecimiento de una estructura tisular normal (resolución). Sin embargo, cuando no se llega a eliminar por completo la fibrina, se produce un crecimiento de fibroblastos y de vasos sanguíneos (organización), que llevan en último término a cicatrización y puede tener consecuencias clínicas significativas.

Por ejemplo, la organización de un exudado pericárdico fibrinoso forma un tejido cicatricial denso que se extiende por el espacio pericárdico o lo oblitera y limita la función miocárdica.⁵

La inflamación supurativa (purulenta) se manifiesta por la presencia de grandes cantidades de exudado purulento (pus) que consta de neutrófilos, células necróticas y líquido de edema. Ciertos organismos reciben en consecuencia la denominación de piogénicos. Los abscesos son colecciones focales de pus que pueden estar causadas por la siembra de organismos piogénicos en el interior de un tejido o por infecciones secundarias de focos necróticos. Típicamente, los abscesos tienen una gran región central necrótica con un borde de neutrófilos preservados y una zona circundante de vasos dilatados y proliferación fibroblástica indicativa de una reparación temprana. Con el tiempo, el absceso puede llegar a estar completamente separado por la formación de una pared y, en último término, ser sustituido por tejido conjuntivo.⁵

Una úlcera, excavación, es un defecto local en la superficie de un órgano o tejido que se produce por necrosis de células y desprendimiento (eliminación) de tejido inflamatorio necrótico. La ulceración puede producirse sólo cuando hay necrosis tisular e inflamación resultante en la superficie o en su cercanía. Lo más frecuente es encontrarla en: 1) la necrosis inflamatoria de la mucosa de la boca, estómago, intestinos o tracto genitourinario, y 2) necrosis tisular e inflamación subcutánea de las extremidades inferiores en las personas mayores que tienen trastornos circulatorios que predisponen a una extensa necrosis. El mejor ejemplo de ulceraciones es la úlcera péptica del estómago o duodeno, en la que coexiste la inflamación aguda con la inflamación crónica. Durante el estadio agudo, hay una intensa infiltración de polimorfonucleares y dilatación vascular en los márgenes del defecto. Con la cronicidad, se desarrolla en los márgenes y la base de la úlcera una cicatrización con acumulación de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.⁵

Mediadores Químicos de la Inflamación.

Una vez descritos los acontecimientos vasculares y celulares en la inflamación aguda, y las alteraciones morfológicas acompañantes, describimos a continuación los mediadores químicos responsables de estos acontecimientos. Se conocen

muchos mediadores y se ha utilizado este conocimiento para designar un gran arsenal de fármacos antiinflamatorios, que son prominentes en las estanterías de las farmacias. En este apartado subrayamos las propiedades generales de los mediadores de la inflamación y destacamos sólo algunas de las moléculas más importantes.⁵

- Los mediadores pueden ser producidos localmente por células en el sitio de la inflamación, o pueden estar circulando en el plasma (habitualmente sintetizados por el hígado) como precursores inactivos que se activan en el sitio de la inflamación

Los mediadores derivados de las células se hallan secuestrados normalmente en gránulos intracelulares y son secretados rápidamente con activación celular o se sintetizan de nuevo en respuesta a un estímulo. Los mediadores derivados de las proteínas del plasma (proteínas del complemento, cininas) sufren habitualmente una escisión proteolítica para adquirir sus actividades biológicas:

- La mayoría de los mediadores inducen sus efectos al unirse a receptores específicos en las células diana. Los mediadores pueden actuar sólo sobre una o muy pocas dianas, o tener acciones muy generalizadas, con desenlaces diferentes según el tipo de célula afectada. Algunos mediadores tiene actividades enzimáticas directas, tóxicas o de ambos tipos.
- Los mediadores pueden estimular las células diana para liberar moléculas efectoras secundarias. Diferentes mediadores pueden tener acciones similares y en este caso pueden ampliar una respuesta particular o pueden tener efectos opuestos, sirviendo de este modo para controlar la respuesta.
- Las acciones de la mayoría de los mediadores se hallan reguladas de modo muy ajustado. Una vez activados liberados de la célula, los mediadores se descomponen rápidamente, se inactivan por enzimas, son eliminados, o inhibidos.⁵

Mediadores derivados de células.

Los macrófagos tisulares, células y células endoteliales en el sitio de la inflamación, así como los leucocitos que son reclutados para dirigirse a dicho sitio desde la sangre son, todas ellas, células capaces de producirse diferentes mediadores de la inflamación.

Aminas vasoactivas. Las dos aminas vasoactivas, histamina y serotonina, se almacenan como moléculas preformadas en las células cebadas y otras células y se encuentran entre los primeros mediadores que se liberan en las reacciones inflamatorias agudas. La histamina la producen muchos tipos de células, sobre todas las células cebadas adyacentes a los vasos, así como los basófilos y las plaquetas circulantes. La histamina preformada se libera de los gránulos de las células cebadas en respuesta a varios estímulos: 1) lesión física, como traumatismos o calor; 2) reacciones inmunitarias que afectan a la unión de anticuerpos IgE a los receptores Fc de las células cebadas; 3) fragmentos de C3a y C5a del complemento, las denominadas anafilotoxinas; 4) proteínas liberadoras de histamina derivadas de los leucocitos; 5) neuropéptidos, y 6) ciertas citocinas. En los humanos, la histamina causa dilatación arteriolar y es el principal mediador de la fase inmediata del aumento de la permeabilidad vascular, induciendo una contracción endotelial venular e hiatos interendoteliales. Poco después de su liberación la histamina es inactivada por la histaminasa.⁵

Serotonina. La serotonina (5-hidroxitriptamina) es también un mediador vasoactivo preformado, con efectos similares a los de la histamina. Se encuentra, principalmente, en el interior de los gránulos de cuerpos densos plaquetarios (junto con histamina, adenosina difosfato y calcio) y es liberada durante la agregación plaquetaria.⁵

Metabolitos de ácido araquidónico (AA): prostaglandinas leucotrienos y lipoxinas. Los productos del metabolismo del AA afectan varios procesos biológicos, incluidas la inflamación y la hemostasia. Los metabolitos del AA (también denominados eicosanoides) pueden mediar en, virtualmente, todas las etapas de la inflamación; su síntesis aumenta en los sitios de respuesta inflamatoria y los agentes que inhiben su síntesis también disminuyen su

inflamación Se puede pensar que son como hormonas de corto alcance que actúan localmente en el sitio de generación y luego se descomponen espontáneamente o son destruidas enzimáticamente. Los leucocitos, las células cebadas, las células endoteliales y las plaquetas son las fuentes principales de los metabolitos del AA en la inflamación (Fig. 1).⁵

El AA es un ácido grado poliinsaturado de 20 átomos de carbono (con cuatro enlaces dobles) derivado principalmente del ácido linoleico de la alimentación presentes en el organismo en su forma esterificada como componente de los fosfolípidos por medio de las fosfolipasas celulares que han sido activadas por estímulos mecánicos, químicos o físicos o por mediadores inflamatorios como C5a. El metabolismo del AA sigue una de las dos principales vías enzimáticas: la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa es responsable de la producción de leucotrienos y lipoxinas.⁵

- Vías de la ciclooxigenasa. Los productos de esta vía incluyen la prostaglandina E₂ (PGE₂), PGD₂, PGF_{α2}, PGI₂ (prostaciclina) y tromboxano A₂ (TXA₂), cada uno de ellos derivados por la acción de una enzima específica sobre un intermediario en la vía metabólica. Algunas de estas enzimas tiene una distribución tisular restringida. Por ejemplo, las plaquetas contiene la enzima tromboxano sintasa, y por ello TXA₂, un potente agente agregador plaquetarios y vasoconstrictor, es la principal PG producida en estas células. Por otra parte, las células endoteliales carecen de tromboxano sintasa pero contienen prostaciclina sintasa, que es responsable de la formación de PGI₂, vasodilatador y potente inhibidor de la agregación plaquetaria. La PGD₂ es el principal metabolito de la vía de la ciclooxigenasa en las células cebadas; junto con la PGE₂ y la PGF_{α2} (que se hallan distribuidas más ampliamente) causa vasodilatación y potencia la formación de edema. Las PG se hallan también implicadas en la patogenia del dolor y la fiebre en la inflamación; la PGE₂ aumenta la sensibilidad del dolor a una variedad de otros estímulos e interactúa con las citocinas para causar la fiebre.
- Vía de lipoxigenasa. La 5-lipoxigenasa es la enzima metabolizadora del AA predominante en los neutrófilos. El derivado 5-hidroperoxi del AA, 5-

HPETE (ácido 5-hidroxi-peroxieicosatetranoico), es muy inestable y se reduce a 5-HETE (ácido 5-hidroxi-eicosatetranoico) (que es quimiotáctico para los neutrófilos) o es convertido en una familia de compuestos denominados de modo colectivo leucotrienos. El primer leucotrieno generado a partir del 5-HPETE se denomina leucotrieno A₄ (LTA₄), que a su vez da lugar al LTB₄ o LTC₄. El LTB₄ es producido por los neutrófilos y algunos macrófagos y es un potente agente quimiotáctico para los neutrófilos. El LTC₄ y sus posteriores metabolitos, LTD₄ y LTE₄, son producidos principalmente en las células cebadas y causan vasoconstricción, broncoespasmo y aumento de la permeabilidad vascular.⁵

Las lipoxinas funcionan principalmente como inhibidores de la inflamación. Una vez que los leucocitos se introducen en los tejidos, cambian gradualmente sus principales productos AA derivados de la lipoxigenasa a lipoxinas, que inhiben la quimiotaxis de los neutrófilos y su adhesión al endotelio, sirviendo de este modo como antagonistas endógenos de los leucotrienos. Las plaquetas que se activan y adhieren a los leucocitos son también fuentes importantes de lipoxinas. Las plaquetas solas no pueden sintetizar las lipoxinas A₄ y B₄ (LXA₄ y LXB₄), pero pueden formar estos mediadores a partir de un metabolito derivado de los neutrófilos adyacentes por una vía biosintética transcelular. Por este mecanismo, los productos del AA pueden pasar de una célula a otra.⁵

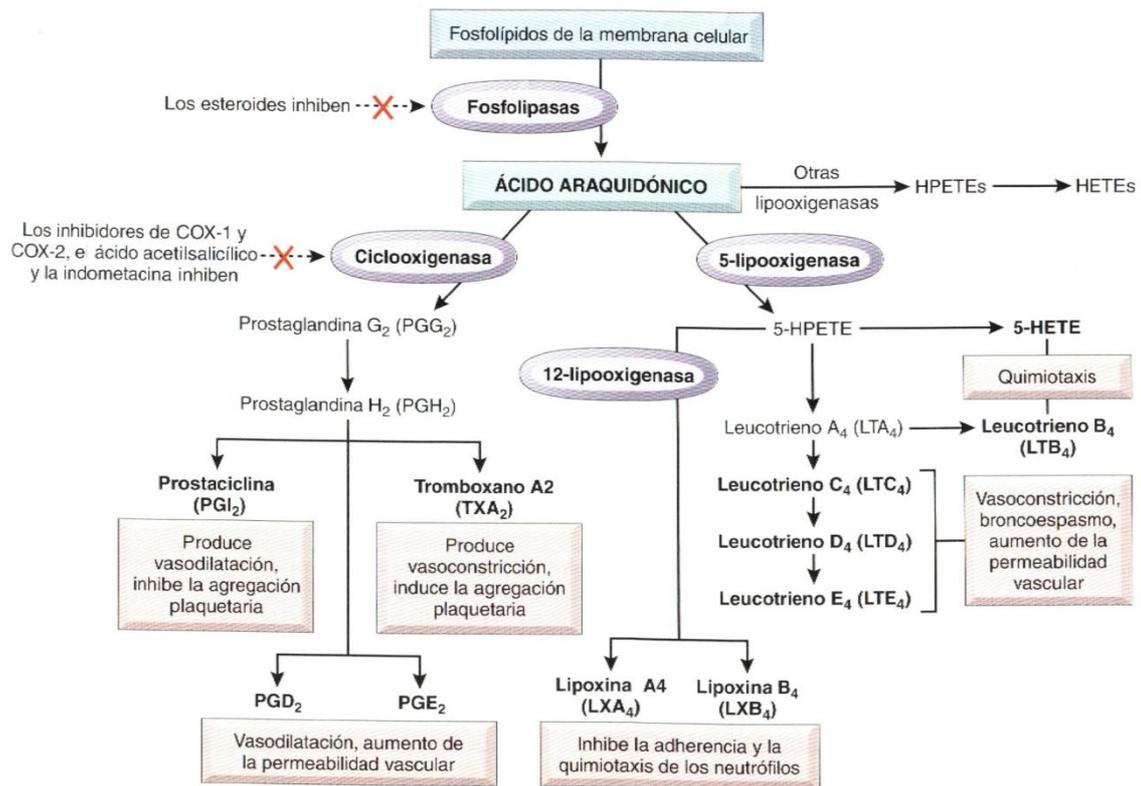


Fig. 1

El papel central de los eicosanoides en los procesos inflamatorios se ve subrayado por la utilidad clínica de los agentes que bloquean la síntesis de los eicosanoides. El ácido acetilsalicílico y la mayoría de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, inhiben la actividad de la ciclooxigenasa, denominadas COX-1 y COX-2. La COX-1, pero no la COX-2, se expresa en la mucosa gástrica y las PG mucosas generadas por COX-1 protegen frente al daño inducido por el ácido. Así, la inhibición de la ciclooxigenasa por el ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (que inhiben tanto la COX-1 como la COX-2) predisponen la úlcera gástrica. Para preservar los efectos antiinflamatorios de la inhibición de la ciclooxigenasa previniendo los efectos dañinos sobre la mucosa gástrica, se disponen en la actualidad de inhibidores muy selectivos de la COX-2. Sin embargo, estudios clínicos recientes ponen de manifiesto que los inhibidores de la COX-2 también presentan problemas. Parece que afectan a la síntesis de PGI₂ más que a la producción de TXA₂ y por ello pueden inducir un estado protrombótico, y esto causaría una mayor incidencia de cardiopatías isquémicas.

Los glucocorticoides, potentes agentes antiinflamatorios, actúan en parte inhibiendo la actividad de la fosfolipasa A₂ e inhiben así la liberación del AA a partir de los lípidos de la membrana.⁵

Factor activador de plaquetas. Originalmente denominado así por su capacidad para agregar plaquetas y causar degranulación, el factor activador de plaquetas (PAF, platelet-activating factor) es otro mediador derivado de los fosfolípidos con un amplio espectro de efectos antiinflamatorios. El PAF es acil-gliceril-éter-fosforilcolina; se genera a partir de los fosfolípidos de la membrana de los neutrófilos, monocitos, basófilos, células endoteliales y plaquetas (y otras células) por la acción de la fosfolipasa A₂. Actúa directamente sobre las células diana a través de un receptor específico acoplado a la proteína G. Además de estimular las plaquetas, el PAF causa broncoconstricción y es de 100 a 1 000 veces más potente que la histamina en la inducción de vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. El PAF puede desencadenar la mayoría de las reacciones de la inflamación, incluida una mayor adhesión leucocitaria, quimiotaxis, desgranulación leucocitaria y el estallido oxidativo; estimula también la síntesis de otros mediadores, sobre todo eicosanoides.⁵

Citocinas. Las citocinas son productos polipéptidos de muchos tipos celulares que funcionan como mediadores de la inflamación y de las respuestas inmunitarias. Diferentes Citocinas se hallan implicadas en las reacciones inmunitarias e inflamatorias tempranas frente a los estímulos nocivos y en las respuestas inmunitarias tardías adaptativas frente a los microbios. Algunas citocinas estimulan los precursores de la médula ósea para producir más leucocitos, reemplazando así los que se consumen durante la inflamación y las respuestas inmunitarias. Las citocinas caracterizadas molecularmente reciben las denominaciones de interleucinas (abreviadas IL y numeradas), haciendo referencia a su capacidad para mediar en las comunicaciones entre los leucocitos. No obstante, muchas interleucinas actúan sobre células distintas a los leucocitos, y muchas citocinas que si actúan sobre los leucocitos no reciben la denominación de interleucinas por razones históricas.⁵

Las principales citocinas en la inflamación aguda son el TNF y la IL-1, así como un grupo de citocinas quimioatrayentes denominadas quimiocinas. Otras citocinas

que son más importantes en la inflamación crónica incluyen el interferón- γ (IFN- γ) e IL-12.⁵

Factor de necrosis tumoral e interleucina-1. El TNF y la IL-1 están producidos por macrófagos activados, así como por células cebadas endoteliales y algunos otros tipos celulares. Su secreción se ve estimulada por productos microbianos, como endotoxinas bacterianas, inmunocomplejos y productos de linfocitos T generados durante las respuestas inmunitarias adaptativas. La principal función de estas citocinas en la inflamación es en la activación endotelial. Tanto el TNF aumenta también la trombogenicidad del endotelio y causa agregación y activación de neutrófilos, y la IL-1 activa los fibroblastos tisulares, lo que da lugar a una mayor proliferación y producción de la MEC (Matriz Extracelular).⁵

Aunque el TNF y la IL-1 son secretados por los macrófagos y otras células en los sitios de inflamación, pueden entrar en la circulación y actuar en sitios diferentes para inducir la reacción de fase aguda sistémica que con frecuencia se asocia con infección y enfermedades inflamatorias. Los componentes de esta reacción incluye fiebre, letargo, síntesis hepática de diversas proteínas de fase aguda, pérdida metabólica (caquexia), liberación de neutrófilos a la circulación y liberación de hormona adrenocorticotropa (incluida la síntesis y liberación de corticosteroides).⁵

Quimiocinas. Las quimiocinas son una familia de proteínas pequeñas (8-10 kD)= estructuralmente relacionadas que actúan principalmente como quimioatrayentes para diferentes subgrupos de leucocitos. Las dos funciones principales de las quimiocinas son el reclutamiento de leucocitos en la inflamación y la organización anatómica normal de las células en los tejidos linfoides y otros tejidos. Las combinaciones de quimiocinas que producen de modo transitorio en respuesta a estímulos inflamatorios reclutan poblaciones celulares a los sitios de inflamación. Las quimiocinas activan también los leucocitos; una consecuencia de tal activación, mencionada anteriormente, es la mayor afinidad de las integrinas leucocitarias para sus ligandos en las células endoteliales. Algunas quimiocinas se producen de modo constitutivo en tejidos y son responsables de la distribución anatómica de diferentes poblaciones celulares en los tejidos. Muchas quimiocinas se muestran unidas a proteoglicanos en las células endoteliales o en la MEC, proporcionando

unos elevados gradientes de concentraciones donde son necesarios. Las quimiocinas median sus actividades uniéndose a receptores específicos acoplados a la proteína G en las células diana; dos de estos receptores de quimiocinas (denominados CXCR4 y CCR5) son correceptores importantes para la unión y entrada del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los linfocitos.⁵

Las quimiocinas se clasifican en cuatro grupos basándose en la disposición de residuos de cisteína altamente conservados. Los dos grupos principales son las quimiocinas CXC y CC:

- Las quimiocinas CXC tienen un aminoácido que separa las cisteínas y actúan principalmente sobre los neutrófilos. La IL-8 es típica de este grupo; está producida por macrófagos activados, los neutrófilos. La IL-8 es típica de este grupo; está producida por macrófagos activados, células endoteliales, células cebadas y fibroblastos, principalmente en respuesta a los productos microbianos y otras citocinas como IL-1 y TNF.
- Las quimiocinas CC tienen residuos de cisteína adyacentes e incluyen la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) y la proteína 1 α inflamatoria de macrófagos (MIP-1 α) (ambas quimiotácticas predominante para los monocitos), RANTES (regulated on activation normal T expressed and secreted) (quimiotáctico expresado y segregado por las células T normales y regulado por activación) (factor quimiotáctico para las células T CD4+ de memoria y monocitos), y eotaxina (quimiotáctica para los eosinófilos).⁵

Especies reactivas del oxígeno (ROS). Las ROS son sintetizadas por la vía de la NADPH oxidasa (fagocito oxidasa) y son los neutrófilos y macrófagos que son activados por los microbios, inmunocomplejos, citocinas y otros estímulos inflamatorios. Cuando se producen las ROS en el interior de los lisosomas, destruyen los microbios fagocitados y las células necróticas, de modo muy parecido a lo que sucede con el NO. Cuando se secretan a niveles bajos, pueden aumentar la expresión de quimiocinas, citocinas y moléculas de adhesión, amplificando así la cascada de los mediadores inflamatorios. A mayores niveles, estos mediadores son responsables de la lesión tisular por varios mecanismos que

incluyen: 1) daño endotelial, con trombosis y aumento de la permeabilidad; 2) activación de proteasas e inactivación de antiproteasas, con un aumento neto en la degradación del MEC, y 3) lesión directa sobre otros tipos celulares. Afortunadamente, se hallan presentes varios mecanismos protectores antioxidantes en los tejidos y en la sangre para reducir al mínimo la toxicidad de los metabolitos del oxígeno.⁵

Óxido Nítrico. El NO es un gas radical libre soluble y de vida corta producido por muchos tipos celulares y capaz de mediar en varias funciones. En el sistema nervioso central, regula la liberación de neurotransmisores así como el flujo sanguíneo. Los macrófagos lo utilizan como metabolito citotóxico para destruir microbios y células tumorales. Cuando es producido por las células endoteliales (donde fue originalmente denominado factor de relajación derivado del endotelio), causa relajación del músculo liso y vasodilatación.⁵

El NO es sintetizado de novo a partir de L- arginina, oxígeno molecular y NADPH por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS). Hay tres isoformas de NOS, con diferentes distribuciones tisulares. El tipo I (nNOS) es una NOS neuronal expresada de modo constitutivo que no desempeña una función significativa en la inflamación. El tipo II (iNOS) es una enzima inducible presente en los macrófagos y en las células endoteliales; es inducida por numerosas citocinas y mediadores inflamatorios, sobre todo por IL-1, TNF e IFN- γ y endotoxinas bacterianas y es responsable de la producción de NO en las reacciones inflamatorias. La iNOS se halla también presente en otros muchos tipos celulares como hepatocitos, miocitos cardíacos y epitelio respiratorio. El tipo III (eNOS) es una NOS sintetizada de modo constitutivo que se encuentra principalmente (pero no de modo exclusivo) en el interior del endotelio.⁵

El NO desempeña muchos papeles en la inflamación que incluyen: relajación del músculo liso vascular (vasodilatación); 2) antagonismo de todos los estadios de la activación plaquetaria (adhesión, agregación y desgranulación); 3) reducción del reclutamiento de leucocitos en los sitios inflamatorios, y 4) acción como agente microbicida (citotóxico=, con o sin radicales superóxido, en los macrófagos activados.⁵

Enzimas lisosómicas de los leucocitos. Los gránulos lisosómicos de los neutrófilos y monocitos contienen muchas moléculas que pueden mediar en la inflamación aguda. Pueden ser liberadas después de la muerte celular, por fuga durante la formación de la vacuola fagocítica, o durante intentos fútiles de fagocitar superficies grandes e indigeribles. Las más importantes de estas moléculas lisosómicas son enzimas. Las proteasas ácidas tienen unos pH ácidos óptimos y son generalmente activas sólo en el interior de los fagolisosomas, mientras que las proteasas neutras, que incluyen elastasa, colagenasa y catepsina, son activas en la MEC y causan lesión tisular destructiva y deformante al degradar la elastina, colágeno, membrana basal y otras proteínas de la matriz. Las proteasas neutras pueden también desdoblar las proteínas del complemento C₃ y C₅ directamente para generar los mediadores vasoactivos C_{3a} y C_{5a} y pueden generar péptidos parecidos a la bradicinina a partir del cininógeno.⁵

Los efectos potencialmente dañinos de las enzimas lisosómicas son comprobados por antiproteasas presentes en el suero y en los líquidos tisulares. Éstas comprenden la α_1 -antitripsina, el principal inhibidor de la elastasa de los neutrófilos, y la α_2 -macroglobulina. Las deficiencias en estos inhibidores pueden dar lugar a una activación mantenida de las proteasas leucocitarias, lo que da lugar a la destrucción tisular en los sitios de acumulación leucocitaria. Por ejemplo, la deficiencia en α_1 -antitripsina en el pulmón puede producir enfisema panacinar grave.⁵

Neuropéptidos. Al igual que las aminas vasoactivas, los neuropéptidos pueden comenzar respuestas inflamatorias; son proteínas pequeñas, como la sustancia P, que transmiten señales de dolor, regulan el tono vascular y modulan la permeabilidad vascular. Las fibras nerviosas que secretan neuropéptidos son especialmente prominentes en el pulmón y en el tracto gastrointestinal.⁵

Mediadores derivados de las proteínas plasmáticas.

Las proteínas circulantes de tres sistemas interrelacionados, los sistemas del complemento, de las cininas y de la coagulación, se hallan implicadas en varios aspectos de la reacción inflamatoria.⁵

Complemento. El sistema del complemento consta de proteínas plasmáticas que desempeñan una importante función en la defensa del huésped (inmunidad) y en el a inflamación. Con la activación, varias proteínas del complemento recubren (opsonizan) las partículas, como los microbios, para su fagocitosis y destrucción, y contribuyen a la respuesta inflamatoria aumentando la permeabilidad vascular y la quimiotaxis de los leucocitos. La activación del complemento genera un último termino un complejo de ataque a la membrana similar a un poro (MAC, porelike membrane attack complex) que hace agujeros en las membranas de los microbios invasores.⁵

Los componentes del complemento (numerados C1 a C9) se hallan en el plasma en formas inactivas, y muchos de ellos se activan por proteólisis adquiriendo ellos mismo actividad proteolítica y formando un cascada enzimática. La etapa crítica en la generación de productos del complemento biológicamente activos es la activación del tercer componente, C3. La escisión de C3 se produce: 1) por la vía clásica, desencadenada por la fijación del primer componente del complemento C1 a los complejos antígeno-anticuerpo; 2) por la vía alternativa, desencadenada por polisacáridos bacterianos y otros componentes de la pared celular, e implicando a un grupo distinto de proteínas plasmáticas que incluyen la properdina y los factores B y D, y 3) por la vía de las lectinas, en la que la lectinas del plasma se une a residuos de manosa en los microbios y activa un componente temprano de la vía clásica (pero en ausencia de anticuerpo); las tres vías llevan la formación de una C3 convertasa que desdobra C3 a C3a y C3b. C3b se deposita sobre la superficie celular o microbiana en donde se activó el complemento y después se une al complejo C3 convertasa para formar C5 convertasa; este complejo escinde C5 para generar C5a y C5b e iniciar los estadios finales del ensamblaje de C6 a C9. Hay muchas conexiones entre los diferente sistemas circulantes de la inflamación y de la coagulación. Por ejemplo, la trombina (generada durante la coagulación de la sangre) puede escindir C5 desencadenando de este modo la vía del complemento. Los factores derivados del complemento que se producen a lo largo de la vía afectan a una variedad de fenómenos en la inflamación aguda:

- Efectos vasculares. C3a y C5a aumentan la permeabilidad vascular y causan vasodilatación al inducir la liberación de histamina de las células cebadas.

Estos productos del complemento se denominan también anafilotoxinas porque sus acciones se parecen mucho a las de las células cebadas, que son los principales efectores de la reacción alérgica grave denominada anafilaxia. C5a activa también la vía de la lipoxigenasa del metabolismo del AA en los neutrófilos y macrófagos, causando liberación de mediadores más inflamatorios.

- Activación, adhesión y quimiotaxis de los leucocitos. C5a activa los leucocitos, aumentando su adhesión al endotelio y es un potente agente quimiotáctico para los neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos.
- Fagocitosis. Cuando se fijan a una superficie microbiana, C3b y su producto proteolítico inactivo iC3b actúan como opsoninas, aumentando la fagocitosis por los neutrófilos y macrófagos, que expresan receptores para estos productos del complemento.⁵

La activación del complemento se halla controlada de un modo muy ajustado por las proteínas reguladoras circulantes y asociadas a las células. La presencia de estos inhibidores en las membranas de las células del huésped protege las células normales frente a un daño inapropiado durante las reacciones protectoras contra los microbios. Sin embargo, una activación inapropiada o excesiva del complemento puede sobrepasar los sistemas reguladores, y es así como la activación del complemento es responsable de la lesión tisular grave en varios trastornos inmunológicos.⁵

Sistemas de la coagulación y de las cininas. Un acontecimiento central en la generación de varios mediadores circulantes de la inflamación es la activación del factor Hageman. El factor Hageman activado (factor XIIa) inicia cuatro sistemas implicados en la respuesta inflamatoria: 1) el sistema de las cininas, produciendo cininas vasoactivas; 2) el sistema de la coagulación, induciendo la activación de la trombina, fibrinopéptidos y factor X, todos con propiedades inflamatorias; 3) el sistema fibrinolítico, produciendo plasmina e inactivando trombina, y 4) el sistema del complemento, produciendo las anafilotoxinas C3a y C5a; el factor Hageman (también conocido como factor XII de la cascada de la coagulación intrínseca) es una proteína sintetizada por el hígado que circula en forma inactiva hasta que se encuentra con el colágeno, membrana basal o plaquetas activadas. Con la

asistencia de un cininógeno de elevado peso molecular (HMWK, high molecular weight kininogen) , el factor XII sufre a continuación un cambio en su conformación (convirtiéndose en factor XIIa), exponiendo un centro activo de serina que puede desdoblar varios sustratos proteicos de los sistemas de la cinina y la coagulación. ⁵

En el sistema de la coagulación, la cascada proteolítica accionada por el factor XIIa lleva a la activación de la trombina, que a continuación escinde el fibrinógeno soluble circulante para generar un coágulo de fibrina insoluble. El factor Xa, es un metabolito intermedio en la cascada de la coagulación, causa un aumento de la permeabilidad vascular y migración leucocitaria. La trombina participa en la inflamación uniéndose a receptores activados por proteasas y se expresan en las plaquetas, células endoteliales y otros muchos tipos celulares. La unión de la trombina a estos receptores de las células endoteliales lleva a su activación y a una mayor adhesión leucocitaria. Además, la trombina genera fibrinopéptidos (durante la escisión del fibrinógeno) que aumentan la permeabilidad vascular y son quimiotácticos para los leucocitos. ⁵

Al tiempo que el factor Hageman activado está induciendo a la coagulación, activa el sistema fibrinolítico. Este mecanismo existe para limitar la coagulación al escindir la fibrina, solubilizando de este modo el coágulo de fibrina. Sin fibrinólisis y otros mecanismos reguladores, el comienzo de la cascada de la coagulación, incluso por una lesión trivial, culminaría en una coagulación continua e irrevocable de la totalidad de la vasculatura. El activador del plasminógeno (liberado del endotelio, leucocitos y otros tejidos) y la calicreína escinden el plasminógeno, proteína plasmática encerrada en el coágulo de fibrina en evolución. El producto resultante, la plasmina, es una proteasa multifuncional que escinde la fibrina y es, por ende, importante en la lisis de los coágulos. Sin embargo, la fibrinólisis participa también en múltiples etapas en los fenómenos vasculares de la inflamación. Por ejemplo, los productos de degradación de la fibrina aumentan la permeabilidad vascular, mientras que la plasmina escinde la proteína del complemento C3, lo que da lugar a la producción de C3a, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. La plasmina puede también activar el factor de Hageman, amplificando de este modo la totalidad del conjunto de respuestas.

La activación de las cininas lleva, en último término, a la formación de bradicinina a partir de su precursor circulante, HMWK. Al igual que la histamina, la bradicinina causa aumento de la permeabilidad vascular, dilatación arteriolar y contracción de músculo liso bronquial. Causa también dolor cuando se inyecta en la piel. Las acciones de la bradicinina son de corta duración porque es rápidamente degradada por la cininasas presentes en el plasma y en los tejidos. Es importante observar que la calicreina, un metabolito intermedio en la cascada de la cinina con actividad quimiotáctica, es también un potente activador del factor Hageman y constituye así otra conexión entre los sistemas de la cinina y la coagulación. Es evidente a partir de las descripciones precedentes.⁵

Principales acciones inflamatorias de los metabolitos del ácido araquidónico (eicosanoides)	
Acción	Eicosanoide
Vasodilatación	PGI ₂ (prostaciclina), PGE ₁ , PGE ₂ , PGD ₂
Vasoconstricción	Tromboxano A ₂ , leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
Aumento de la permeabilidad vascular	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
Quimiotaxis, adherencia de los leucocitos	Leucotrieno B ₄ , HETE

HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico; PGI₂, etc., prostaglandina I₂, etc.

2.4 Anestésicos Locales.

La percepción del dolor, llamada nocicepción, puede ser disminuida o impedida por fármacos que actúan en la periferia, así como analgésicos de acción central y anestésicos generales, es medida por receptores de las terminaciones nerviosas en tejidos periféricos y transmitida al sistema nervios central por fibras aferentes primarias con relevo en fibras aferentes secundarias en dirección del cerebro. La transmisión puede disminuirse por fármacos que actúan sobre diferentes receptores de neurotransmisores o evitarse por completo por el bloqueo de los conductos del sodio necesarios para la conducción en axones de neuronas aferentes dentro o fuera de la columna vertebral.⁶

Los anestésicos locales bloquean de manera eficaz y reversible la conducción de impulsos por axones nerviosos y otras membranas excitables que usan conductos de sodio como medio primario de generación del potencial de acción. En la clínica, los anestésicos locales se usan para bloquear la percepción de dolor desde regiones específicas del cuerpo, o los impulsos simpáticos vasoconstrictores hacia ellos. Niemann aisló en 1860 el primer anestésico local, la cocaína, que Koller introdujo en 1884 como anestésico tópico oftálmico en la práctica clínica. A pesar del hecho de que su uso crónico se vinculaba con dependencia psicológica (adicción), la cocaína se usó en clínica porque fue el único fármaco anestésico local disponible durante 30 años. En un intento por mejorar las propiedades clínicas de la cocaína, Einhorn sintetizó en 1905 la procaína, que se convirtió en el anestésico local predominante durante los siguientes 50 años. Después, se introdujeron nuevos anestésicos locales con el fin de disminuir al mínimo la toxicidad cardíaca y la irritación hística local, sistémica y del SNC, y alcanzar un inicio más rápido y una duración más prolongada de acción. Löfgren sintetizó la lidocaína en 1943, que aún se usa con mucha frecuencia como anestésico local.⁶

El perfeccionamiento de nuevos fármacos continúa porque es relativamente fácil sintetizar sustancias químicas con propiedades anestésicas locales. Por desgracia, es difícil disminuir la toxicidad de esos compuestos porque los efectos secundarios frecuentes de los anestésicos locales representan extensiones de sus efectos terapéuticos.⁶

Las nuevas investigaciones de los mecanismos de la toxicidad raquídea y cardíaca inducida por los anestésicos locales y la identificación de receptores alternativos para la analgesia raquídea sugieren que puede ser posible obtener fármacos más seguros en el futuro. Para extender la duración de la acción de un anestésico local están en proceso diversos sistemas novedosos de administración. Una preparación liposómica multivesicular de bupivacaína, que está en etapas avanzadas de desarrollo clínico, puede producir un efecto anestésico local que dura hasta 72 horas. También se han introducido con éxito a la práctica clínica los sistemas de administración de anestésicos locales transdérmicos para proveer analgesia tópica.⁶

Casi todos los fármacos anestésicos locales constan de un grupo lipofílico conectado por una cadena intermedia a través de una unión éster o amida a un grupo ionizable. Además de las propiedades físicas generales de las moléculas, las configuraciones estereoquímicas específicas se vinculan con diferencias en la potencia de los estereoisómeros. Los enlaces éster son más susceptibles a la hidrólisis que los enlaces amida, por lo cual los primeros suelen tener una duración de acción más breve.⁶

Los anestésicos locales son bases débiles y suelen ponerse a la disposición en clínica como sales para aumentar su solubilidad y estabilidad. En el cuerpo se encuentran como bases sin carga o cationes. El porcentaje relativo de esas dos formas es regulado por su pK_a y el pH de los líquidos corporales, de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\log (\text{Forma catiónica} / \text{Forma sin carga}) = pK_a - \text{pH}$$

Puesto que el pK_a de casi todos los anestésicos locales está dentro de los límites de 8.0-9.0, el mayor porcentaje de los líquidos corporales se encuentra en la forma con carga catiónica a pH fisiológico. La forma catiónica es la más activa en el sitio de los receptores porque no puede salir con facilidad de conductos cerrados. Sin embargo, la forma sin carga es importante para la penetración rápida de membranas biológicas y la producción de efecto clínico, ya que el receptor de anestésicos locales no está con facilidad accesible desde el lado externo de la membrana celular. Por tanto, los anestésicos locales son menos eficaces, cuando se

inyectan en tejidos infectados (acidificados), porque un porcentaje más pequeño del anestésico local se encuentra no ionizado y disponible para difusión a través de la membrana en un ambiente con una bajo pH extracelular.⁶

2.4.1 Farmacocinética.

La farmacocinética de los anestésicos locales de tipo éster no se ha estudiado con suficiente profundidad por su rápida degradación en el plasma (vida media de eliminación <1 minuto). Los anestésicos locales suelen administrarse por inyección en la dermis y los tejidos blandos alrededor de los nervios. Así, la absorción y distribución no son tan importantes para controlar el inicio del efecto como el determinar la velocidad de desaparición de la analgesia local y la posibilidad de toxicidad cardiaca y del SNC. La aplicación tópica de anestésicos locales (p. ej. transdérmica o transmucosa= requiere la difusión de la sustancia tanto para el inicio como para el término del efecto anestésico. Sin embargo, la administración intracavitaria (p. ej. intraarticular, intraperitoneal) se vincula con un inicio más rápido y una duración más breve del efecto anestésico local.⁶

A. Absorción

La absorción sistémica desde el sitio de administración de un anestésico local inyectado depende de varios factores que incluyen dosis, sitio de inyección, unión del fármaco a los tejidos, riego sanguíneo local de los tejidos, uso de vasoconstrictores (p. ej. adrenalina) y las propiedades Fisicoquímicas del fármaco mismo. La aplicación de un anestésico local a una zona muy vascularizada como la mucosa pretraqueal o el tejido que rodea a los nervios intercostales, produce una absorción más rápida y, por tanto, concentraciones sanguíneas más altas que si el anestésico local se inyecta en un tejido con mala irrigación, como un tendón, la dermis o la grasa subcutánea. Para la anestesia regional que implica bloqueo de nervios de gran calibre, las concentraciones sanguíneas máximas de anestésicos locales disminuye de acuerdo al sitio de administración en el siguiente orden: intercostal (máxima) > caudal > epidural > plexo braquial > nervio ciático (mínima).⁶

Las sustancias vasoconstrictoras como la adrenalina disminuyen la absorción sistémica de los anestésicos locales desde el sitio de inyección por disminución del

riego sanguíneo a esas zonas. Esto es importante para los fármacos con duración de acción intermedia o corta, como cocaína, lidocaína y mepivacaína (no así la prilocaína).⁶

Puesto que las concentraciones sanguíneas disminuyen hasta 30% cuando se agregan vasoconstrictores a los anestésicos locales, la captación neuronal localizada aumenta por la mayor concentración hística local en la región de administración del fármaco y los riesgos de efectos secundarios sistémicos de administración del fármaco y los riesgos de efectos sistémicos tóxicos disminuyen. Cuando se utiliza en la anestesia raquídea, la adrenalina actúa directamente sobre adrenerreceptores α_2 que inhibe la liberación de sustancia P (neurocinina-1) y aminora la descarga de neuronas sensoriales en la médula espinal para estimular y prolongar la anestesia raquídea inducida por el anestésico local. El reconocimiento de este hecho ha llevado al uso del agonista-antagonista α_2 clonidina y el agonista α_2 puro, dexmedetomidina, para prolongar el efecto anestésico local en el espacio subaracnoideo y los nervios periféricos. La combinación de una menor absorción sistémica, una mayor captación neuronal de anestésico local de anestésico local y la activación α_2 por la adrenalina, se encargan de prolongar el efecto anestésico local hasta en 50%. Los vasoconstrictores son menos eficaces para prolongar la acción anestésica de los fármacos más liposolubles, de acción prolongada (p. ej. bupivacaína y ropivacaína), tal vez porque esas moléculas tienen alta unión a los tejidos. Por último, la cocaína es única entre los anestésicos locales porque posee una elevada actividad superficial tópica y propiedades simpaticométicas intrínsecas.⁶

B. Distribución.

Los anestésicos locales de tipo amida tienen distribución amplia después de su administración intravenosa rápida en solución. También hay pruebas de que puede ocurrir secuestro en sitios de almacenamiento lipofílicos. Después de una fase inicial rápida de distribución, que consta de la captación hacia órganos muy profundos, como el cerebro, hígado, riñón y corazón, se presenta una fase de distribución más lenta, con captación a tejidos con buena irrigación, como el músculo y tubo digestivo. Como resultado de la vida media plasmática en extremo

breve de los fármacos de tipo éster, no se ha estudiado con gran frecuencia su distribución hística.⁶

C. Metabolismo y excreción

Los anestésicos locales se convierten en metabolitos más hidrosolubles en el hígado (los de tipo amida) o en el plasma (los de tipo éster), que se excretan en la orina. Puesto que los anestésicos locales en la forma sin carga se difunden con facilidad a través de las membranas lipídicas, ocurre poca o ninguna excreción urinaria de su forma neutra. La acidificación de la orina favorece la ionización de las amins terciarias (con pH alcalino) hacia la forma más hidrosoluble con carga, lo que lleva a su eliminación más rápida.⁶

Los anestésicos locales de tipo éster se hidrolizan con gran rapidez en la sangre por acción de la colinesterasa de butilo circulante (seudocolinesterasa) con la formación de metabolitos inactivos. Por tanto, procaína y cloroprocaína tiene vida media plasmática muy corta (<1minuto).⁶

El enlace amida de los anestésicos locales es hidrolizado por las enzimas microsómicas hepáticas del citocromo P450. Hay variación considerable en la tasa de metabolismo hepático de los compuestos acídicos individuales, donde la prilocaína (la de metabolismo más rápido) > lidocaína > mepivacaína > ropivacaína ≈ bupivacaína y levobupivacaína (la de metabolismo más lento). Como resultado, es más probable que ocurra toxicidad por los anestésicos locales de tipo amida en pacientes con afección hepática. Por ejemplo, la vida media de eliminación de lidocaína puede aumentar de 1.6 h en pacientes normales hasta más de 6 h en pacientes con hepatopatopatía grave. Muchos otros fármacos usados en la anestesia son degradados por las mismas isozimas del citocromo P450 y la administración concomitante de esos fármacos puede hacer lento el metabolismo hepático de los anestésicos locales.⁶

También es de esperar una disminución de la eliminación hepática de los anestésicos locales en paciente con decremento de riego sanguíneo hepático. Por ejemplo, la eliminación hepática de la lidocaína en pacientes anestesiados con productos volátiles (que disminuyen el riego sanguíneo hepático) es más lenta que en pacientes anestesiados con técnicas intravenosas o balanceada).⁶

2.4.2 Farmacodinámica

A. Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción de los anestésicos locales es de bloqueo de los conductos del sodio controlado por voltaje. La membrana excitable de los axones nerviosos, como la del músculo cardíaco y los cuerpos neuronales, mantiene un potencial transmembrana en reposo de -90 a -60 mV. Durante la excitación los conductos de sodio despolarizada con rapidez la membrana hacia el potencial de equilibrio del ion (+40mV). Como resultado de ese proceso de despolarización, los conductos de sodio se cierran(inactivan) y los conductos de potasio se abren. El flujo de potasio al exterior repolariza la membrana hacia el potencial de equilibrio de potasio (casi -95 mV); la repolarización regresa a los conductos de sodio al estado de reposo, con un tiempo de recuperación característico que determina el periodo refractario. Los gradientes iónicos transmembrana se mantienen por medio de la boba de sodio. Estos flujos iónicos son similares a los del músculos cardíaco, aunque mas simples, y los anestésicos locales tiene efectos parecidos en ambos tejidos.⁶

La función de los conductos del sodio puede alterarse en varias formas. Las toxinas biológicas, como batractoxina, aconitina, veratridina y alguno venenos de escorpión, se unen a los receptores dentro del conducto e impiden su inactivación, lo que produce un ingreso prolongado de sodio a través del conducto y la despolarización del potencial de reposo. Las toxinas marinas, tetrodotoxina (TTX) y saxitoxina, bloquean los conductos de sodio por unión a los receptores del conducto cerca de la superficie extracelular. Sus efectos clínicos simulan un poco a los de los anestésicos locales, aunque su sitio receptor es bastante diferente. Se puede diferenciar a las neuronas raquídeas con base en el efecto de la tetrodotoxina sobre neuronas sensibles y resistentes a TTX. Algunas pruebas sugieren que las neuronas resistentes a TTX se encargan de la transmisión del dolor y son sitios efectores primarios de los anestésicos locales para producir anestesia raquídea (subaracnoidea). Los anestésicos locales se unen a los receptores cerca del extremo intracelular del conducto de sodio y lo bloquean de una manera dependiente del tiempo y voltaje. El conducto del sodio ha sido objeto

de clonación, su estructura ya se caracterizó y el análisis mutacional permitió la identificación de partes esenciales del sitio de unión de los anestésicos locales.⁶

Cuando se aplican concentraciones progresivamente crecientes de anestésicos locales a una fibra nerviosa, el umbral de excitación aumenta, la conducción de impulsos disminuye y la velocidad de aumento del potencial de acción declina, la amplitud del potencial de acción declina, la amplitud del potencial de acción decrece, y por último, se suprime por completo la capacidad de generar un potencial de acción. Esos efectos progresivos son resultado de la unión del anestésico local a cada vez más conductos de sodio. Si la corriente de sodio se bloquea en una longitud crítica del nervio, ya no es posible la propagación a través de la región bloqueada. En nervios mielinizados, la longitud de crítica es de dos a tres nódulos de Ranvier. A la dosis mínima requerida para bloquear la propagación, el potencial en reposo no se altera de manera significativa.⁶

El bloqueo de los conductos del sodio por casi todos los anestésicos locales es dependiente de voltaje y tiempo. Los conductos en estado de reposo que predominan en los potenciales de membrana más negativos, tienen una afinidad mucho menos por los anestésicos locales que los conductos activados (abiertos) que inactivados, que predominan con potenciales de membrana más positivos. Por tanto, el efecto de una concentración determinada de un fármaco es más notorio en axones de descarga rápida que en fibras en reposo.⁶

Entre los potenciales de acción sucesivos una porción de los conductos del sodio se recupera del bloqueo anestésico locales. La recuperación de un bloqueo inducido por un fármaco es de 10 a 1 000 veces más lenta que la recuperación de los conductos de la inactivación normal. Como resultado, el periodo refractario se prolonga y el nervio conduce menos impulsos eléctricos.⁶

El calcio extracelular elevado antagoniza en forma parcial la acción de los anestésicos locales por el aumento en el potencial de superficie inducido por el calcio en la membrana (que favorece un estado de reposo de baja afinidad). Por el contrario, el aumento del potasio extracelular despolariza el potencial de membrana y favorece el estado de inactividad, lo que refuerza el efecto de los anestésicos locales.⁶

Se han identificado varias isoformas del conducto de sodio y tienen diferentes sensibilidades a sustancias de bloqueo de conductos, como la tetrodotoxina. También hay pruebas de que algunos conductos del sodio son mucho más sensibles a los anestésicos locales que los conductos usuales vinculados con la transmisión axónica.⁶

Los anestésicos locales tienen efectos mal comprendidos sobre la inflamación en los sitios de lesión y esos resultados antiinflamatorios pueden contribuir a un mejor control del dolor en algunos síndromes de dolor crónico. A las concentraciones usadas para la anestesia raquídea, los anestésicos locales pueden inhibir la transmisión a través de la sustancia P (neurocinina-1) y los receptores NMDA y AMPA en las neuronas aferentes secundarias, efectos que pueden contribuir a la analgesia alcanzada por su administración subaracnoidea. Se ha demostrado que los anestésicos locales también bloquean diversos conductos iónicos, incluidos los nicotínicos de acetilcolina en la médula espinal. Sin embargo, no hay pruebas convincentes de que ese mecanismo sea importante para los efectos clínicos de los fármacos a corto plazo. Las concentraciones altas de anestésicos locales en el espacio subaracnoideo pueden interferir con el transporte interaxónico y la homeostasia del calcio, lo que contribuye a la potencial toxicidad raquídea.⁶

B. Características de estructura –actividad de los anestésicos locales.

Los anestésicos locales más pequeños y más lipofílicos tienen una acción más rápida de interacción con el receptor del conducto de sodio. La potencia también tiene correlación positiva con la liposolubilidad para difundirse hacia su sitio de acción en la membrana neural. La lidocaína, procaína y mepivacaína son más hidrosolubles que la tetracaína, bupivacaína y ropivacaína. Estos últimos fármacos son más potentes y tienen una duración de acción más prolongada. Los anestésicos locales de acción prolongada que también se unen más con más avidéz a las proteínas y pueden ser desplazadas de esos sitios de unión por otros fármacos unidos a proteínas. En el caso de los fármacos con actividad óptica (p. ej., bupivacaína), por lo general se puede demostrar que el isómero S(+) es un poco más potente que el isómero R(-) (levobupivacaína).⁶

C. Otras acciones en los nervios

Puesto que los anestésicos locales son capaces de bloquear todos los nervios, sus acciones no se limitan a la pérdida de sensibilidad de los sitios de estímulos nocivos (dolorosos). Aunque puede ser deseable la parálisis motora durante una intervención quirúrgica, también limita la capacidad del paciente de cooperar durante la atención obstétrica o caminar sin ayuda después de una operación ambulatoria. Durante la anestesia raquídea, la parálisis motora puede alterar la actividad respiratoria y el bloqueo residual de nervios autonómicos puede ocasionar hipotensión durante la ambulación. El bloqueo autonómico residual también interfiere con la función vesical, que origina retención urinaria y la necesidad de sondeo vesical.⁶

Las fibras nerviosas difieren en forma significativa en su susceptibilidad al bloqueo por anestésicos locales con base en diferencias de tamaño y grado de mielinización. Ante la aplicación directa de un anestésico local a la raíz nerviosa, las fibras más pequeñas, B y C, se bloquean primero, seguidas por otros axones sensoriales, y la función motora es la última que se bloquea.⁶

1. Efecto del diámetro de la fibra. Los anestésicos locales bloquean de manera preferencial fibras pequeñas porque la distancia en la que tales fibras pueden presentar propagación pasiva de un impulso eléctrico es más corta. Durante el inicio de la anestesia local cuando se bloquean secciones cortas de un nervio., las fibras de diámetro pequeños son las primeras que empiezan de conducir los impulsos eléctricos. En nervios mielinizados deben de bloquearse por el anestésico local al menos dos y de preferencia, tres nódulos de Ranvier sucesivos para detener la propagación del impulso. Por tanto los nervios mielinizados tienden a bloquearse antes que los no mielinizados del mismo diámetro. Por ese motivo, las fibras preganglionares B se bloquean antes que las fibras C no mielinizadas, más pequeñas, involucradas en la transmisión del dolor.⁶

2. Efecto de la frecuencia de descarga. Otro motivo importante para el bloqueo preferencial de las fibras sensoriales proviene directamente del mecanismo de acción dependiente del estado y uso de los anestésicos locales. El bloqueo por esos fármacos es más notorio con frecuencias más altas de despolarización. Las fibras sensoriales (de dolor) tienen una elevada velocidad de descarga y una duración relativamente prolongada del potencial de acción. Las fibras motoras descargan a

una velocidad más lenta y tienen una duración relativamente prolongada del potencial de acción. Las fibras motoras descargan a una velocidad más lenta y tienen una duración más breve del potencial de acción. Las fibras de tipo A delta y C son las fibras de diámetro más pequeño que participan en la transmisión del dolor de alta frecuencia. Por tanto, estas fibras son bloqueadas antes y con concentraciones menores de anestésicos locales que las fibras A alfa grandes.⁶

3. Efecto de la posición de la fibra en el haz nervioso. Una circunstancia anatómica que a veces crea excepciones a las reglas antes descritas del bloqueo nervioso diferencial es la localización de las fibras dentro del haz del nervio periférico. En troncos nerviosos grandes, las fibras localizadas de manera circunferencial son las primeras que se exponen al anestésico local cuando se administra a través del tejido que circunda al nervio. En las extremidades, las fibras sensoriales proximales se localizan en la porción externa del tronco nervioso, en tanto la inervación sensorial distal se localiza en el centro del nervio. Así, durante el bloqueo por infiltración de un nervio grande aparece primero analgesia sensorial proximal y después se dispersa en dirección distal conforme el fármaco penetra más con mayor profundidad hacia el centro del nervio.⁶

D. Efectos sobre otras membranas excitables.

Los anestésicos locales tienen efectos de bloqueo neuromuscular directo débiles que son de poca importancia clínica. Sin embargo, sus efectos sobre las membranas de células cardíacas son de mayor importancia clínica y algunos anestésicos locales se usan con gran frecuencia como fármacos antiarrítmicos a concentraciones menores que las requeridas para producir bloqueo nervioso. Otros de la clase amida, pueden causar arritmias letales si se alcanzan en forma inadvertida concentraciones plasmáticas elevadas.⁶

Los anestésicos locales pueden proveer analgesia muy eficaz en regiones bien definidas del cuerpo. Las vías de administración usuales incluyen aplicación tópica, inyección en la vecindad de terminaciones nerviosas periféricas y troncos nerviosos principales, así como la inyección en los espacios epidurales o subaracnoideos que rodean a la médula espinal. La anestesia regional intravenosa se usa para procedimientos quirúrgicos breves (<60 minutos) de las extremidades

torácicas, pélvicas, o ambas. Esto se logra por la inyección del agente anestésico en una vena distal mientras se aísla la circulación de la extremidad con torniquete de ubicación proximal. También puede utilizarse la infiltración de anestésico local en las fibras simpáticas en los pacientes con trastornos vasoespásticos periféricos. Por último, se puede usar la inyección de anestésicos locales en los llamados puntos desencadenantes para fines diagnósticos y terapéuticos en pacientes con dolor recurrente que es desencadenado por la estimulación táctil.⁶

La selección del anestésico local para infiltración, los bloqueos nerviosos periféricos y el bloqueo del neuroeje central (raquídeo/epidural) suele basarse en la duración de acción requerida. La procaína y cloroprocaína son de acción breve; la lidocaína, mepivacaína y prilocaína tienen duración de acción intermedia; en tanto la tetracaína, bupivacaína, levobupivacaína y ropivacaína son anestésicos locales de acción prolongada. La articaína tiene un inicio rápido y una duración intermedia de acción que la hacen adecuada para su uso en procedimientos odontológicos.⁶

El efecto anestésico de los fármacos con duraciones de acción corta e intermedia puede prolongarse por aumento de la dosis o la adición de un agente vasoconstrictor. El vasoconstrictor hace más lenta la eliminación del anestésico local del sitio de inyección. Además, disminuye la concentración sanguínea y tal vez la toxicidad cardiovascular y del SNC del fármaco.⁶

Se puede acelerar el inicio de la anestesia local por la adición de bicarbonato de sodio (1-2ml) a la solución anestésica. Esto incrementa la cantidad de fármaco en la forma más liposoluble (no ionizada). Las inyecciones repetidas de anestésicos locales pueden causar pérdida de la eficacia (taquifilaxia) por acidosis extracelular. Los anestésicos locales por lo general se comercializan como sales clorhidrato (pH 4-0-6.0) para llevar al máximo su solubilidad en agua. Después de su inyección las sales se amortiguan en los tejidos a pH fisiológico, lo que así provee suficiente concentración de base libre para su difusión a través de la membrana axónica. Sin embargo, las inyecciones repetidas del anestésico local pueden consumir la capacidad de amortiguación local de los tejidos. La acidosis resultante aumenta a la forma catiónica extracelular, que se difunde poco y causa taquifilaxia. Es

frecuente la taquifilaxia con los anestésicos locales en regiones donde hay limitada capacidad de amortiguación.⁶

El embarazo parece aumentar la susceptibilidad a la toxicidad de los anestésicos locales. El paro cardiaco que llevó a la muerte a las mujeres en trabajo de parto después de la administración epidural de bupivacaína al 0.75% produjo el retiro temporal de la concentración alta de ese anestésico local de acción prolongada y amplia utilización. La introducción subsiguiente de alternativas en teoría menos cardiotoxicas de la bupivacaína ha sido motivo de controversia por pruebas que respaldan la mayor seguridad, que se basa sólo en modelos animales. No se ha definido si la supuesta mayor sensibilidad a la bupivacaína durante el embarazo se debe a cifras elevadas de estrógenos, progesterona o factores que contribuyen a una captación vascular más rápida del fármaco cuando se administra en el espacio epidural a las parturientas.⁶

La anestesia local tópica se usa a menudo para procedimientos oculares, auditivos nasales y faríngeos. La anestesia local tópica satisfactoria requiere un agente capaz de penetrar con rapidez la piel o las mucosas y con tendencia limitada a difundirse lejos del sitio de aplicación. La cocaína, debido a su excelente penetración y efecto de vasoconstricción local se ha usado con gran frecuencia para operaciones de otorrinolaringología. La cocaína es algo irritante y, por tanto, menos usada para procedimientos oftalmológicos. La preocupación reciente acerca del potencial de cardiotoxicidad cuando se combina con adrenalina llevado casi todos los otorrinolaringólogos a cambiar a una combinación formada por lidocaína y adrenalina. Otros fármacos usados para anestesia tópica incluyen combinaciones de lidocaína-bupivacaína, tetracaína, pramoxina, dibucaína, benzocaína y diclonina.⁶

Puesto que los anestésicos locales tienen efectos de estabilización de membranas, se han usado tanto las fórmulas orales como las parenterales para tratar a los pacientes con síndromes de dolor neuropático, dado que se cree implican descargas rápidas no controladas de fibras sensoriales. Los anestésicos locales suelen usarse como coadyuvantes de la combinación de un antidepresivo tricíclico y un anticonvulsivo en pacientes con dolor crónico que no responde a la combinación de un antidepresivo y un anticonvulsivo. Puede requerirse un

periodo de una a tres semanas para observar un efecto terapéutico después de la administración de un anestésico local en pacientes con dolor neuropático. Los estudios recientes sugieren que la lidocaína intravenosa puede ser útil como coadyuvante para disminuir el dolor agudo en el perioperatorio. Como resultado de sus efectos de conservación de opioides, se ha visto que el uso de la lidocaína intravenosa facilita la recuperación de la función intestinal y lleva a un egreso hospitalario más temprano después de operaciones abdominales.⁶

Toxicidad.

Las dos formas principales de toxicidad por anestésicos locales son: 1) efectos sistémicos después de su absorción desde el sitio de administración y 2) neurotoxicidad directa por los efectos locales de esos fármacos cuando se administra a altas concentraciones en estrecha proximidad con la médula espinal y otros troncos nerviosos importantes. Cuando aumentan con rapidez las concentraciones sanguíneas de los anestésicos locales pueden observarse efectos adversos en varios órganos, aparatos y sistemas importantes.⁶

A. Sistema nervioso central.

1. Toxicidad del SNC. Todos los anestésicos locales tiene la capacidad de producir somnolencia, mareo, trastornos visuales y auditivos e inquietud cuando alcanzan elevaciones concentraciones plasmáticas después de su absorción rápida o administración intravascular inadvertida. Un síntoma temprano de la toxicidad de los anestésicos locales es el entumecimiento peribucal y de la lengua, así como un sabor metálico. A concentraciones mayores ocurren nistagmo y contracciones espasmódicas musculares, seguidos por convulsiones tonicoclónicas. Los anestésicos locales al parecer causan depresión de vías inhibitorias corticales, lo que así permite la actividad sin oposición de las vías neuronales excitadoras. Esta etapa transicional de excitación no equilibrada es seguida por depresión generalizada del SNC.⁶

Las convulsiones por cifras muy altas del anestésico local en sangre pueden prevenirse por la administración de la dosis eficaz más pequeña para una analgesia quirúrgica adecuada y por evitación de la inyección intravascular inadvertida o la inyección en tejidos con perfusión elevada. Cuando se requieren

dosis grandes de un anestésico local, la medicación preanestésica con una benzodiazepina parenteral provee profilaxis significativa contra la toxicidad del SNC inducida por los anestésicos locales al elevar el umbral de las convulsiones.⁶

Si ocurren convulsiones es importante prevenir la hipoxemia y la acidosis. Aunque la administración de oxígeno no impide la actividad convulsiva, la hiperoxemia puede ser beneficiosa después de su inicio. La hipercapnia y acidosis pueden disminuir el umbral convulsivo y, por tanto, se recomienda la hiperventilación durante su tratamiento. Además, la hiperventilación aumenta el pH sanguíneo, que a su vez disminuye el potasio extracelular, acción que hiperpolariza el potencial transmembrana de los axones, que favorece el estado en reposo (de poca afinidad) de los conductos de sodio, que causa una menor toxicidad del anestésico local.⁶

Las convulsiones inducidas por los fármacos anestésicos locales suelen tratarse con anestésicos intravenosos. Las manifestaciones musculares de una convulsión pueden impedirse con el uso de un fármaco relajante neuromuscular de acción breve. Debe recalarse que la succinilcolina no altera las manifestaciones de actividad convulsiva inducida por los anestésicos locales en el SNC. La intubación traqueal rápida puede prevenir la aspiración pulmonar del contenido gástrico y facilitar la hiperventilación.⁶

2. Cocaína Desde épocas prehistóricas los nativos de Perú y Bolivia han masticado las hojas de planta indígena *Erythroxylon coca*, fuente de la cocaína, para obtener una sensación de bienestar y disminuir la fatiga. Las hojas de coca también se usan para preparar un té a fin de prevenir los síntomas de la enfermedad de las alturas. Se pueden lograr efectos intensos en el SNC por aspiración nasal de polvo de cocaína o el fumar su base (o "base libre"). La cocaína se ha convertido en uno de los fármacos de mayor abuso en el mundo. Las dosis de cocaína inhalada o inyectada conllevan todas las toxicidades del SNC descritas para otros anestésicos locales. Además la cocaína puede producir toxicidad cardiovascular grave, que incluye hipertensión arritmias e infarto miocárdico agudo.⁶

B. Neurotoxicidad.

Cuando se aplica a concentraciones muy altas, todos los anestésicos locales pueden producir toxicidad neural directa. La cloroprocaína y la lidocaína parecen ser más

neurotóxicas que otros anestésicos locales cuando se utilizan para la anestesia raquídea con elevadas concentraciones locales que producen la llamada irritación radicular transitoria (o síntomas neuropáticos). Se ha sugerido que esa toxicidad es resultado de la acumulación de altas concentraciones del anestésico local en la región de la cola de caballo de la médula espinal. Aunque no se ha establecido el mecanismo preciso de esa acción neurotóxica, se ha señalado tanto la interferencia con el transporte axónico, como a la pérdida de la homeostasia del calcio. No ocurre neurotoxicidad raquídea por bloqueo excesivo de los conductos del sodio.⁶

C. Aparato cardiovascular.

Los efectos cardiovasculares de los anestésicos locales son resultado en parte de efectos directos de esos fármacos sobre las membranas del músculo liso y cardiaco, y por efectos indirectos en el sistema nervioso autónomo. Los anestésicos locales bloquean los conductos de sodio cardiacos y así deprimen la actividad de un marcapasos cardiaco anormal y disminuyen la excitabilidad y capacidad de conducción. A concentraciones muy elevadas los anestésicos locales también pueden bloquear los conductos de calcio. Con la notable excepción de la cocaína, los anestésicos locales también deprime la contractilidad miocárdica y producen dilatación arteriolar directa, que llevan a la hipotensión sistémica. El colapso cardiovascular es raro , pero se ha comunicado después de la administración de grandes dosis de bupivacaína y ropivacaína en forma inadvertida en el espacio intravascular. ⁶

La cocaína difiere de los otros anestésicos locales con respecto a sus efectos cardiovasculares. El bloqueo de la recaptación de la noradrenalina por la cocaína produce vasoconstricción, hipertensión y arritmias cardiacas. La vasoconstricción producida por la cocaína puede causar isquemia local y se ha comunicado ulceración de la membrana mucosa y daño en el tabique nasal en quienes abusan de ella en forma crónica por esa vía. Las propiedades de vasoconstricción de la cocaína se pueden usar en clínica para aminorar la hemorragia de una lesión de la mucosa o un traumatismo quirúrgico en la región nasofaríngea.⁶

Se ha sugerido que la bupivacaína puede ser mas cardiotóxica que otros anestésicos locales de acción prolongada, lo que refleja el hecho de que el bloqueo

de los conductos de sodio inducido por la bupivacaína es potenciado por la duración prolongada del potencial de acción de las células cardiacas en comparación con las fibras nerviosas. El hallazgo electrocardiográfico más frecuente en los paciente con intoxicación por bupivacaína es un ritmo idioventricular lento con complejos QRS anchos y, en un momento dado, disociación electromecánica.⁶

La reanimación después de la toxicidad cardiovascular por bupivacaína es un extremo difícil, incluso por médicos expertos. Estudios recientes sugieren que se puede usar propofil para la reanimación de pacientes con exposición aguda a cifras tóxicas de bupivacaína. El isómero (S), levobupivacaína, parece tener una menor propensión a la toxicidad cardiovascular que la mezcla racémica o el isómero y se ha aprobado para uso clínico. Los efectos clínicos de la ropivacaína son similares a lo de la bupivacaína, pero la primera se supone vinculada con un menor potencial de toxicidad cardiovascular. La ropivacaína está disponible sólo como el estereoisómero (S), que tiene menor afinidad inherente por los conductos de sodio cardiacos. Sin embargo, se ha comunicado toxicidad del SNC y cardiaca cuando se usan grandes dosis de ropivacaína para le bloqueo de nervios periféricos.⁶

D. Efectos hematológicos.

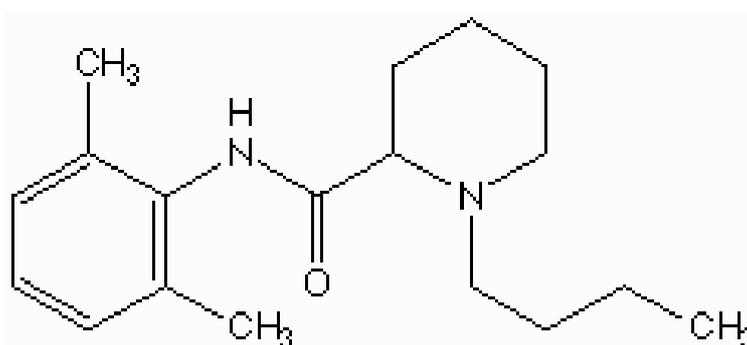
La administración de grandes dosis (>10 mg/kg) de prilocaína durante la anestesia regional puede llevar a la acumulación del metabolito *o*-toluidina, un agente oxidante capaz de convertir la hemoglobina en metahemoglobina. Cuando hay suficiente metahemoglobina. Cuando hay suficiente metahemoglobina (3 a 5 mg/100 ml), el paciente suele tener aspecto cianótico y la sangre “de color chocolate”. Aunque son bien tolerados por individuos sanos los grados, moderados de metahemoglobina, la elevación de la metahemoglobinemia puede causar descompensación en pacientes con enfermedad cardiaca o pulmonar previa. El tratamiento de metahomglobinemia implica la administración intravenosa de un agente reductor, que con rapidez transforma la metahemoglobina en hemoglobina.⁶

E. Reacciones alérgicas.

Los anestésicos locales de tipo éster son degradados por derivados del ácido paraaminobenzoico. Esos metabolitos causan las reacciones alérgicas en un pequeño porcentaje de pacientes. Las amidas no se degradan hasta ácido p-aminobenzoico y las reacciones a los anestésicos locales de tipo amida son en extremo raras.⁶

2.4.3 Bupivacaína

La Bupivacaína fue desarrollada en 1957 por Ekenstam, Egner y Petterson. Su uso clínico fue descrito por Widman en 1964, y en 1983 se presentó comercialmente disponible en cartuchos dentales. Es un poderoso anestésico tipo amida, con un tiempo intermedio de latencia y una larga duración permitiendo un regreso lento a la sensación normal. Se ha sugerido que los anestésicos de larga duración como la bupivacaína, podrían proveer un tiempo de analgesia adicional conocido como “analgesia residual” y minimiza la duración del dolor postoperatorio. Se ha sugerido que la duración larga de la acción de la bupivacaína asociada con la analgesia residual y la aparición gradual del dolor, podría reducir la necesidad de analgésicos. Sin embargo el estudio de la comparación de la bupivacaína y de la articaína no puede ser asentada; por lo que sería interesante llevar el estudio a un número mayor de casos en el cual los datos serán analizados por grupos de acuerdo a los tiempos en los diferentes etapas quirúrgicas.⁷



Estructura química: Bupivacaína⁹

La aparición de la bupivacaína en 1983 es un paso importante en la evolución de la anestesia regional. Es el primer compuesto de larga duración amino-amida. Sintetizado en 1957 junto con la mepivacaína, este homólogo del butil fue

descartado porque fue encontrado 4 veces más tóxico que el homólogo metil de la mepivacaína. En el grupo amino-cíclico, a una cadena alifática se le agrega un grupo butil en vez de un grupo metil.⁸

La Bupivacaína es un anestésico local de larga duración que puede ser usado por infiltración, bloqueo de nervios periféricos, epidural, y anestesia espinal. Las concentraciones de uso varían desde 0.0625% al 0.5%. La modificación de la concentración del medicamento logra la disociación del bloqueo motor y sensitivo. Menores concentraciones proveen un bloqueo principal sensorial, mientras que la efectividad del bloqueo motor incrementa con la concentración. Introducido en Estados Unidos en 1973, algunas preocupaciones aparecieron en los años siguientes de 1980 reportando una cardiotoxicidad severa.⁸

La bupivacaína fue introducida en 1983, rápidamente ganó popularidad por su acción de larga duración. La primera descripción clínica de la toxicidad de la bupivacaína fue en 1966.⁸

La historia de la bupivacaína es un ejemplo particular que demuestra como la experiencia clínica de un medicamento resulta en la restricción de su uso, sobre todo en las concentraciones.⁸

El clorhidrato de bupivacaína, se expende en soluciones al 0.25, 0.5, y 0.75% Para anestesia infiltrativa se utilizan soluciones al 0.25% con adrenalina o sin ella; para bloqueo de nervios periféricos se emplean soluciones al 0.25-0.5% y para anestesia epidural, caudal y subaracnoidea (como solución isobara o mezclada con dextrosa al 10%) al 0.5-0.75%. Otras indicaciones de las soluciones al 0.25% son: alivio del dolor postoperatorio, anestesia epidural, obstétrica (mínimos efectos sobre el feto y ausencia de bloqueo motor) y bloqueos del simpático. La dosis máxima recomendada es de 150 mg sin adrenalina y de 175 mg con ella.¹⁰

Tras una cirugía de terceros molares el control del dolor post-operativo de los pacientes ambulatorios de cirugía bucal se ha controlado a través de analgésicos vía oral. Después de realizar la cirugía de terceros molares impactados la intensidad del dolor es mayor de 3 a 5 horas después de terminar la cirugía.¹¹ Esta analgesia postoperatoria se logra alargando el tiempo de anestesia. Usando un anestésico de larga duración como la bupivacaína o etidocaína. Se ha demostrado

que los anestésicos de larga acción como la bupivacaína dieron como resultado en una supresión adicional del dolor postoperatorio cuando se medicó previamente con diclofenaco.¹¹ Sin embargo la medicación prequirúrgica con AINE's no se ha usado en varios estudios ya que existen efectos adversos en la alteración sistémica y por lo cual se indica de manera postquirúrgica, una hora después del procedimiento quirúrgico.¹¹

Según Chapman y Ganendran⁷ compararon 0.5% de bupivacaína con 1/200 000 de epinefrina y 2% lidocaína con 1/80 000 de epinefrina en extracciones de terceros molares y encontraron que los pacientes que recibieron bupivacaína no reportaron dolor postoperatorio y no requirieron analgésicos vía oral durante las primeras 4 horas después de haber sido infiltrados.¹²

La bupivacaína ha sido comparada por su efecto anestésico con la lidocaína en cirugía de tercer molar. Se encontró que la bupivacaína reduce significativamente la experiencia del dolor postoperatorio hasta después de un periodo de 8 horas. Sin embargo no hubo diferencias tanto en la lidocaína como en la bupivacaína de la necesidad de un analgésico o que haya existido respuestas cardiovasculares.¹³

El efecto analgésico de la infiltración para la cirugía de tercer molar ha sido reportada aproximadamente de 8 horas. Sin embargo el uso de un anestésico local de larga duración puede causar dificultades al hablar y al deglutir.¹³

Dentro de la odontología el uso de la bupivacaína ha sido comparado con otros anestésicos, no solo por su efecto de bloqueo nervioso, sino la comodidad del paciente al infiltrar el medicamento. Principalmente se ha comparado el uso de la bupivacaína con epinefrina contra la prilocaína simple. El uso de la bupivacaína ha sido preferida en procedimientos de larga duración mientras que la prilocaína simple podría usarse en procedimientos más cortos. En lo que se ha llamado "técnicas para infiltrar con menor dolor", muchos dentistas infiltran prilocaína simple primero, para entumecer los tejidos, después se infiltra con la bupivacaína con epinefrina. Estos medicamentos tienen diferente pH, y la adición de un vasoconstrictor puede incrementar la profundidad y la duración de la anestesia, pero también puede disminuir el pH de la solución anestésica. Durante el experimento se colocó previo a la infiltración anestésico tópico, seguido de la

infiltración con el anestésico de una manera lenta para minimizar el discomfort, inmediatamente después de la inyección se le preguntó a los pacientes, para medir el dolor en una escala de 6 puntos:

0. No dolor
1. Dolor suave
2. Dolor moderado
3. Dolor ligeramente fuerte
4. Dolor fuerte
5. Dolor insoportable

El resultado del estudio fue para bupivacaína de 0, 1, 2, 3, 4, y 5 (Con respecto los valores asignados anteriormente) demostrando 40, 120, 92, 41, 6, y 1 respectivamente, mientras que para la prilocaína simple fueron 134, 116, 27, 14, 0 y 0 respectivamente. Estadísticamente, al reportarse mayor cantidad de dolor al infiltrar con la bupivacaína en comparación con la aplicación de la prilocaína simple de manera significativa.¹⁴

La eficacia de la bupivacaína se ha comprobado por medio de la infiltración y bloqueo al nervio alveolar inferior. Sin embargo, se ha demostrado cardiotoxicidad aún en dosis pequeñas. La solución de la bupivacaína esta compuesta por 75% de levobupivacaína y 25% de dextrobupivacaína. Aunque se ha utilizado de manera separada, no se ha observado ninguna diferencia estadística en el efecto de la bupivacaína racémica y de la solución de levobupivacaína 75% y dextrobupivacaína 25%. Sin embargo el uso simple de la levobupivacaína es menos tóxica que la bupivacaína racémica y del uso de la solución mezclada de levobupivacaína 75 % y dextrobupivacaína 25%.¹⁵

Otros estudios han considerado el uso de la levobupivacaína, ya que es él un enantiómero de la bupivacaína racémica, por lo que se comparó la eficacia del 0.75% de levobupivacaína contra la mepivacaína al 3% para el control del dolor después de retirar quirúrgicamente los terceros molares impactados mandibulares. En conclusión del estudio, la levobupivacaína es una alternativa para la extracción quirúrgica de los terceros molares impactados mandibulares.

Presenta mejor alivio del dolor cuando se comparó con la mepivacaína en el periodo inmediato que evidencia que es menor.¹⁶

El control del dolor postoperatorio en procedimientos de cirugía bucal es parte esencial y de rutina y se puede tener una impresión subjetiva del paciente en la realización del procedimiento quirúrgico. Se ha demostrado que el periodo postoperatorio puede ser significativamente alargado si se usa un anestésico de larga duración. La Bupivacaína es un anestésico local tipo amino amida y es mejor conocido como un anestésico de larga duración; induce anestesia de 2.5 a 3 veces más que la lidocaína, dependiendo del uso de un vasoconstrictor o no. El efecto de larga duración es muy usado y justificado en procedimientos quirúrgicos de larga duración o en extracciones quirúrgicas asociadas a un dolor y discomfort predecible después del procedimiento. Aunque la larga duración del entumecimiento del labio no puede ser tomado como un sensación placentera. Por lo que se hizo un estudio para evaluar la eficacia de la analgesia postoperatoria en el procedimiento, comparando anestésicos de larga e intermedia duración. Por lo que se comparó el uso de la bupivacaína al 0.5% y la lidocaína al 2% con epinefrina al 1:80 000. En el estudio los pacientes recibían un solo anestésico para inducir el bloqueo del nervio alveolar inferior para cada uno de los 2 grupos de pacientes. Los resultados de la primera parte del estudio demostraron que el dolor postoperatorio fue experimentado por 11 pacientes que recibieron lidocaína la 2% con epinefrina al 1:80 000 y solo un paciente después del uso de bupivacaína simple al 0.5%. Después del uso de lidocaína al 2% con epinefrina, 6 pacientes controlaron el dolor postoperatorio (que ocurrió 5 horas después del procedimiento quirúrgico, en promedio) con una tableta de analgésico, un paciente tomó 2 tabletas al mismo tiempo después de 5 horas, y otro paciente tomó la primera tableta después de las 4 horas y la segunda después de 7 horas. Por otra parte, de los 12 pacientes que recibieron bupivacaína simple al 0.5%, solamente un paciente experimentó dolor postoperatorio, el cual fue controlado con una tableta de analgésico. Es interesante mencionar que la bupivacaína al 0.5% demostró ligeramente menor efecto de anestesia local comparada con la lidocaína al 2% con 1:80 000 de epinefrina, el hecho que justifica la idea de usar una solución estándar para la anestesia intraoperatoria (lidocaína 2% con epinefrina al 1:80 000) complementando con una inyección de bupivacaína inmediatamente del

procedimiento quirúrgico para obtener una analgesia de larga duración satisfactoria.^{15,17}

En un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, comparativo entre la bupivacaína y la lidocaína en infiltraciones sobre el maxilar, se demostró que el uso de la bupivacaína al 0.5% con epinefrina al 1:200 000 tiene mayor tiempo de latencia en anestesia pulpar con un tiempo de diferencia con la lidocaína al 2% con epinefrina al 1:100 000 de 3 minutos. El éxito de la colocación de la anestesia, la lidocaína al 2% con epinefrina al 1:100 000 tuvo 19% mayor porcentaje de éxito que la bupivacaína al 0.5% con epinefrina al 1:200 000. Por lo que al final se concluyó que el uso de bupivacaína tiene mayor tiempo de latencia y menor éxito que la lidocaína. Sin embargo se encontró que ninguno de los 2 anestésicos fue eficaz, ni se demostró una diferencia significativamente en la anestesia pulpar.¹⁹

2.5 Antiinflamatorios No Esteroideos.

Los AINE, llamados a veces fármacos semejantes al ácido acetilsalicílico, se encuentran entre los fármacos más ampliamente utilizados. En la actualidad se comercializan más de 50 AINE diferentes. Estos fármacos ofrecen un alivio sintomático del dolor y la inflamación en artropatías crónicas, como la artrosis y la artritis reumatoide, así como en entidades inflamatorias más agudas, como las lesiones, las fracturas y los esguinces causados por actividades deportivas y otras lesiones de partes blandas. De igual manera, alivian el dolor postoperatorio, odontológico y el menstrual, así como el producido por cefaleas y la migraña. Dado que la mayoría de los AINE's pueden adquirirse sin prescripción médica, a menudo se utilizan para otros tipos de dolor y molestias leves. Existen numerosas formulaciones diferentes, como comprimidos, inyecciones y geles. Casi todos los AINE, en particular los AINE <<clásicos>>, producen efectos secundarios significativos, especialmente en los ancianos. Los fármacos más modernos presentan un menor número de reacciones adversas.

Acciones Farmacológicas.

Las acciones de los AINE son muy similares a las desarrolladas por el ácido acetilsalicílico, el fármaco prototipo de AINE que se introdujo en 1899. Los tres tipos principales de efectos terapéuticos son los siguientes:

- Un efecto antiinflamatorio: modificación de la reacción inflamatoria.
- Un efecto analgésico: alivio de determinados tipos de dolor (especialmente, el inflamatorio).
- Un efecto antipirético: disminución de la temperatura, cuando se encuentra elevada, en un sujeto enfermo.

Por otra parte, estos fármacos producen, en mayor o menor medida, efectos secundarios basados en mecanismos similares, como:

- Irritación gástrica, la cual comprende desde molestias leves hasta formación de úlceras.
- Alteración de la hemodinámica renal en un riñón alterado.

- Tendencia a prolongar la hemorragia por inhibición de la función de las plaquetas.
- De manera polémica, se ha propuesto que todos estos fármacos –y, en especial, los inhibidores selectivos de COX-2 incrementarían la probabilidad de acontecimientos trombóticos, como infarto de miocardio, a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandina (PG) I₂.

Aunque los distintos compuestos difieren entre sí, se cree que todos estos efectos están relacionados con la acción principal de los fármacos –inhibición de la enzima COX de ácidos grasos y, por tanto, inhibición de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Se conocen tres isoformas –COX-1, COX-2 y COX-3, así como algunas especies no catalíticas. Aunque presentan una estrecha relación (identidad de secuencia >60% y catalizan la misma reacción, se sabe que existen diferencias notables entre la expresión y la función de ambas isoformas COX-1 es una enzima constitutiva que se expresa en la mayoría de los tejidos, incluidas las plaquetas sanguíneas. Tiene una función de <<mantenimiento>> en el organismo, puesto que participa en la homeostasis tisular, y se ocupa de la síntesis de las prostaglandinas implicadas, por ejemplo en la citoprotección gástrica, la agregación plaquetaria, la autorregulación de la hemodinámica renal y el comienzo del parto .

Por el contrario, la COX-2 se induce en las células inflamatorias cuando se activan, aspectos en los que destacan las principales citocinas inflamatorias: interleucina (IL)-1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF)- α . Por tanto, la isoforma COX-2 es responsable de la producción de los mediadores prostanoideos responsables de la inflamación, aunque se han descrito algunas excepciones notables. Por ejemplo, existe un reservorio considerable de COX-2 en el sistema nervioso central (SNC) y otros tejidos, aunque no se conoce bien cuál sería su función.

La mayoría de los AINE <<tradicionales>> son inhibidores de ambas isoenzimas aunque inhiben en distinto grado cada isoforma. Se cree que la acción antiinflamatoria de los AINE (y, probablemente, la mayoría de sus acciones analgésicas) está relacionada con su inhibición de la COX-2, mientras que sus efectos adversos –en concreto, los que afectan al aparato gastrointestinal- se

deben, en gran parte a su inhibición de la COX-1. Actualmente, se están usando en la práctica clínica, algunos compuestos con acción inhibidora selectiva sobre la COX-2, si bien la esperanza de una posible transformación del abordaje terapéutico de las enfermedades inflamatorias ha sufrido un serio revés como consecuencia del aumento del riesgo cardiovascular. Se espera que estos inhibidores de la COX-2 puedan cambiar la forma de abordar el tratamiento de estas entidades. A pesar de que las diferencias significativas en las acciones farmacológicas de los AINE usados hoy en día son escasas, sí existen algunas diferencias importantes con respecto a su toxicidad y grado de tolerancia en los pacientes. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico lleva a cabo otras acciones farmacológicas distintas desde el punto de vista cualitativo y paracetamol es una excepción interesante al <concepto general> de AINE. Aunque constituye un excelente analgésico y antipirético, la actividad antiinflamatoria de paracetamol es muy baja y parece limitarse a algunos casos determinados. Se ha comprobado que paracetamol inhibe la biosíntesis de prostaglandinas en algunos modelos experimentales, no así en otros. Se esperaba que la identificación de COX-3A, una isoforma presente en cerebro de perro y aparentemente con una mayor sensibilidad a paracetamol, permitiría explicar claramente esta anomalía, pero aún es pronto para saber si será así.

A continuación, se destacan las principales acciones farmacológicas y los efectos secundarios de los AINE, seguido de una cobertura más detallada de ácido acetilsalicílico y paracetamol, una reseña de la farmacología de los inhibidores de la COX-2 y, por último las aplicaciones clínicas del grupo en general.

Efecto Analgésico.

Los AINE son eficaces frente al dolor leve o moderado, en particular el asociado a la inflamación o al daño tisular. Se ha identificado dos lugares de acción. En primer lugar, en tejidos periféricos producen una disminución de la síntesis de prostaglandinas que sensibilizan a los nociceptores frente a mediadores proinflamatorios, como bradicinina, por lo que son eficaces en caso de artritis, bursitis, dolores de origen muscular y vascular, odontalgia, dismenorrea, dolores del puerperio y dolor de metástasis ósea: proceso asociados a una mayor síntesis de prostaglandinas. En combinación con los opiáceos, reducen los dolores postoperatorios y, en algunos casos, disminuye la necesidad de opiáceos hasta en

una tercera parte. Su capacidad para aliviar la cefalea puede estar relacionada con la disminución del efecto vasodilatador de las prostaglandinas sobre la vasculatura cerebral.

Junto a estos efectos periféricos, llevan a cabo una acción central peor caracterizada, posiblemente en la médula espinal. Las lesiones inflamatorias inducen la liberación de prostaglandinas en la médula, lo que facilita la transmisión de las fibras aferentes del dolor hacia neuronas de recambio en el asta dorsal.

Efectos Antiinflamatorios.

Muchos mediadores actúan coordinando diversas reacciones inflamatorias y alérgicas. Aunque la síntesis de algunos de ellos obedece a un estímulo específico, existe una considerable redundancia y cada aspecto de la respuesta (vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, acumulación celular, etc.) puede ser inducido a través de mecanismos independientes.

Los AINE reducen principalmente aquellos componentes de las respuestas inflamatorias e inmunitarias en las que las prostaglandinas, sintetizadas en su mayoría por la COX-2 desempeñan una función destacada. Entre ellas figuran:

- Vasodilatación.
- Edema (a través de una acción indirecta: la vasodilatación facilita y favorece la acción de algunos mediadores, como histamina, que aumenta la permeabilidad de las vénulas poscapilares)
- Dolor, lo que potencia de nuevo a otros mediadores, como la bradicinina.

Los AINE suprimen el dolor, la inflamación y el aumento de la irrigación asociados a la inflamación, aunque apenas inciden en la evolución real de la enfermedad crónica de base. Como grupo en general carecen de efectos en otros aspectos de la inflamación como la migración de leucocitos, la liberación de enzimas lisosómicas y la producción de radicales libres de oxígeno, que intervienen en los trastornos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide, la vasculitis y la nefritis.²⁰

2.5.1 Ketorolaco

El ketorolaco (también llamado trometamina ketorolaco) es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE, acrónimo en español) de la familia de los derivados heterocíclicos del ácido acético, con frecuencia usado como analgésico, antipirético (reductor de la fiebre), y antiinflamatorio.

El Ketorolaco es el primer analgésico de acción periférica IM dentro de los Estados Unidos. También se puede encontrar en forma de tabletas para su uso vía oral después de su uso inicial de manera intramuscular o intravenosa. Es recomendable que el Ketorolaco no se debe de tomar más de 5 días. Comparado con otros analgésicos, antipiréticos de acción periférica de forma inyectable esta disponible en otros países, ya que es un medicamento relativamente no irritante a los tejidos. El Ketorolaco IM tiene una aplicación importante en el manejo del dolor postoperatorio en pacientes que no pueden consumir analgésicos vía oral. Varios ensayos clínicos han demostrado que en algunas circunstancias el Ketorolaco vía parenteral es igual de efectivo y duradero que las dosis estándar de morfina intramuscular o meperidina, con menores efectos adversos. En pacientes con dolor moderado a severo, 30 mg de ketorolaco intramuscular fue comparable con 12 mg de morfina e igual o superior a 100 mg de meperidina con una mayor duración.²¹

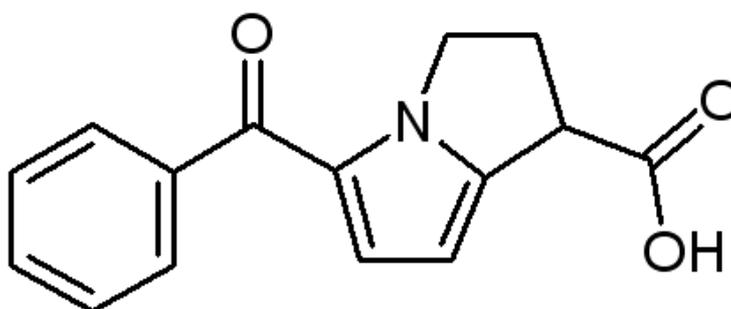
Tanto la presentación intramuscular como la vía oral son bien absorbidas. Como otros analgésicos de acción periférica, el ketorolaco es altamente afín a las proteínas plasmáticas (alrededor del 99%). Las concentraciones plasmáticas de 0.3 µg/ml son estimados para dar una analgesia efectiva; cuando las concentraciones plasmáticas exceden 5.0µg/ml los efectos adversos son frecuentes. La aparición de la analgesia después de dar el ketorolaco vía parenteral es similar a la de opioides inyectables. El medicamento es largamente metabolizado a oxidación y productos conjugados.²¹

Dosis iniciales de 30 a 60 mg de ketorolaco intramuscular son recomendados, seguido por 15 a 30 mg. Dosis orales son recomendadas de 4 a 6 horas de intervalo. Ketorolaco oral de 10 mg ha sido evaluado en dolor dental postoperatorio y encontrado superior a la aspirina de 650 mg, acetaminofén 600

mg, o acetaminofén con codeína combinada y hasta el ultimo tan efectivo como ibuprofeno de 400 mg.²¹

Los estudios clínicos han mostrado que el ketorolaco no produce fuertes efectos adversos de los más comunes asociado con analgésicos opioides. No disminuye la respiración o funciones cardiovasculares y causa menos constipación y mareo que los equivalentes a la dosis de los opioides. Como otros analgésicos de acción periférica, la dependencia física y tolerancia no se desarrollan. El efecto adverso mas común después de la toma del ketorolaco han sido adormecimiento, problemas gástricos, dolor gastrointestinal y nausea. Ulceras pépticas y sangrado gastrointestinal han sucedido después de la toma del ketorolaco vía oral. Toxicidad renal también ha sido también asociada con el ketorolaco. El medicamento esta contraindicado antes de la cirugía por su efecto antiplaquetario.²¹

Destaca por su potente acción analgésica, aunque comparte las demás acciones de los AINE. Asimismo, puede administrarse por vía parenteral. Una dosis intramuscular de 30 mg es similar a 10 mg de morfina pero no produce adicción y su efecto no depende de la dosis. Se metaboliza por el hígado en un 50% y se elimina por riñón en un 91%. Se utiliza en dolores postoperatorios, en lugar de opiáceos, y se administra por vía intravenosa (15-30 mg), intramuscular (30-60 mg) y oral (5-30 mg) como dosis iniciales, seguidas de dosis menores. Los efectos adversos son los comunes de los AINE.¹⁰



Formula química del Ketorolaco.²⁰

Como la aspirina, cada uno de los analgésicos inhibidores del sistema enzimático de la ciclooxigenasa, a través de la prevención de la formación de endoperoxios,

prostaglandinas, tromboxanos, y metabolitos similares. Esta inhibición, presuntamente contribuye a las propiedades de analgesia, antipirética y antiinflamatorias. Esto no es una regla excluida aunque, otros mecanismos de analgesia puedan ser únicos para otros medicamentos. Cada uno de estos medicamentos, como la aspirina, como su efecto techo o dosis de efectiva máxima mas allá de esta no parece haber una mejor respuesta en la respuesta analgésica. Todos estos medicamentos son ácidos débiles o sales de ácidos débiles y so bien absorbidas después de la administración vía oral. Están altamente limitas por la albúmina plasmática y el rango de la vida media en plasma para el ibuprofeno hasta 10 a 13 horas para el naproxeno y difunisal. Estos medicamentos son predominantemente metabolizados por el hígado y eliminado por los riñones.²¹

La gran cantidad de AINE en expansión desde los años 1970 creó conflictos en la decisión y elección terapéutica. Esto derivó en la necesidad de un acabado conocimiento en los mecanismos farmacodinámicos de cada uno de los antiinflamatorios como así también de su cinética y respuesta clínica.

Se ha comparado el uso del tramadol y del ketorolaco, vía intravenosa de manera preventiva al dolor postoperatorio después de la cirugía de tercer molar. Los pacientes que se administro ketorolaco mostró un mayor tiempo sin la necesidad de el uso de algún analgésico de rescate que el tramadol. El grupo que se le administró el ketorolaco tuvo un promedio de 9.5 horas para ocupar el analgésico de rescate mientras que el grupo que uso el tramadol, el tiempo fue aproximado de 7.6 horas, después de la cirugía. Por lo tanto el ketorolaco fue por 2 horas más de duración que el tramadol. No se encontraron ninguna complicación en ambos grupos de pacientes, sin embargo los efectos adversos fueron moderados y no se requirió ningún tratamiento. Este estudio demostró que la administración preoperativa del ketorolaco es mejor que el tramadol para el control del dolor postoperatorio. Sin embargo el tramadol ha demostrado mayor efectividad que el ketorolaco en cirugía laparoscópica.²²

Un concepto que se ha escuchado es la analgesia preventiva. El objetivo de dicho tratamiento es preveer al sistema nervioso central de encontrar la hiperexcitabilidad que afecta execisivamente las entradas aferentes. Sin embargo hay controversia en el uso de una analgesia preventiva para el control

postoperatorio del dolor en estudio clínicos. Así este estudio se presentó para comprobar el uso del ketorolaco intravenoso que podría provocar una analgesia preventiva en pacientes que se les realizará terceros molares de manera bilateral bajo anestesia local. El resultado del estudio de la comparación de la administración pre-tratamiento y post-tratamiento que no hayan recibido ningún medicamento de rescate después de la cirugía. El Ketorolaco antes del procedimiento reportó mayor tiempo de la toma del analgésico de rescate que el Ketorolaco tomado después del tratamiento.¹⁴

El Ketorolaco es un inhibidor de la ciclooxigenasa 1 y ciclooxigenasa 2 usado de manera corta (no más de 5 días para el manejo del dolor ligero-severo agudo en pacientes con dolor en pacientes con procedimiento ambulatorios. El alivio del dolor con formulas paraenterales de Ketorolaco (intravenoso e intramuscular) se han encontrado comparables con efecto con analgésicos de opioides, incluyendo la morfina, sulfatos, y meperidina. El ketorolaco ha sido asociado con la reducción de la incidencia de mareo y náusea comparado con otros analgésicos después del impacto quirúrgico. Estudios posteriores han comprobado la eficacia del Ketorolaco administrado vía parenteral sin embargo se intenta demostrar que el uso de Ketorolaco vía intranasal (IN) ya que es tolerable en procedimientos quirúrgicos abdominales y ortopédicos. Por lo que se ha administrado después de cirugía dental, donde los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para recibir Ketorolaco IN 31.5 mg o placebo IN cuyo dolor en intensidad se media con una Escala Visual Análoga (EVA) medida al menos 50 a 100 mm en la escala. Los resultados del experimento resultaron significativamente mayores para el Ketorolaco IN. La eficacia analgésica del Ketorolaco IN en una sola dosis fue consistentemente superior al placebo para las medidas de eficacia del dolor primario y secundario. Esto significa que una sola toma fue suficiente, de esta manera una sola toma del medicamento reduce el dolor y el discomfort tanto como los efectos adversos que se pueden presentar. En resumen, una sola dosis de Ketorolaco IN 31.5 mg fue bien tolerada y efectiva en el manejo del dolor postoperatorio en cirugía bucal por los pacientes por más de 8 horas.²⁴

Varios estudios han intentado involucrar al Ketorolaco de diferentes maneras para dar una analgesia a los procedimientos realizados. Se realizó una evaluación

comparativa en la infiltración local de articaína, articaína con ketorolaco, y dexametasona en la eficacia anestésica al bloquear el nervio alveolar inferior con lidocaína en pacientes con pulpitis irreversible. Los resultados fueron favorables para la articaína con ketorolaco incrementando del 52% al 62% de eficacia en comparación con la infiltración con solamente la articaína, mientras que las demás soluciones fueron en menor porcentaje eficaces mientras que para la dexametasona su eficiencia fue del 45%.²⁵

Se tenía la hipótesis que la entrega del ketorolaco en el sitio del dolor y la inflamación podría disminuir la incidencia de efectos adversos hematológicos y gastrointestinal que fueron notados en la administración oral. Por consecuencia se envuelve directamente deliberado del ketorolaco vía filme adhesivo al sitio quirúrgico y fue propuesto para el manejo del dolor postquirúrgico. La intervención fue hecha en el grupo control aplicando un filme adhesivo de ketorolaco después de un periodo postoperativo de 2 horas. Una reducción significativa en la intensidad del dolor durante las primeras 2 horas después de la cirugía fue observada en el grupo de prueba. Después de la aplicación de la película adhesiva de Ketorolaco en el grupo control, la intensidad del dolor fue reducida a un nivel no significativo comparado al grupo de tratamiento en la tercera hora después de la cirugía. Por lo que se encontró que el uso de películas adhesivas de Ketorolaco en una dosis única de 30 mg fue una manera efectiva para controlar el dolor postquirúrgico sin observarse efectos gastrointestinales o úlceras o sangrado.²⁶

El ketorolaco inhibe la biosíntesis de prostaglandinas; posee actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica, pero en cuantificaciones de inflamación, su actividad analgésica sistémica es mucho mayor que la antiinflamatoria. A diferencia de los agonistas opioides, el ketorolaco no genera tolerancia, efectos de abstinencia ni depresión respiratoria. Inhibe la agregación plaquetaria pero puede incitar la formación de úlceras gástricas. Buckley y Brogden, 1990 revisaron las características farmacológicas de este compuesto.

Después de la ingestión o aplicación intramuscular, el ketorolaco se absorbe con rapidez y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 30 a 50 min. La biodisponibilidad después de ingerido es de 80% en promedio. Está unido casi

totalmente a las proteínas plasmáticas y se excreta con una vida media de eliminación de cuatro a seis horas. La excreción por orina comprende 90% aproximadamente del fármaco eliminado, 60% se excreta sin modificaciones y el resto en la forma de conjugado glucuronidado. La velocidad de eliminación es menor en el anciano y en sujetos con insuficiencia renal.

Los efectos colaterales surgen casi con el doble de frecuencia con ketorolaco que con placebo; incluyen somnolencia, mareos, cefalea, dolor gastrointestinal, dispepsia y náusea, así como el dolor en el sitio de la inyección.⁶

2.6 Inclusiones dentarias: Manejo de terceros molares impactados.

El sobrenombre de “muela del juicio”, “cordal”, “muela de la prudencia”, o “muela de la discreción”, es debido a que la erupción del tercer molar coincide con el momento en que uno empieza a ser responsable de sus actos, siendo capaz de decidir y aceptar el resultado de sus acciones.²⁷

El término “muela del juicio” se atribuye históricamente a *Hierenimus Cardus* : “dens sensus et sapientia et intellectus (dens sensus)”, haciendo referencia al sentido común o justicia.²⁷

La erupción del tercer molar suele ocurrir entre los 18 y 22 años. En general, los dientes impactados con mayor frecuencia son los terceros molares inferiores, los terceros molares superiores y los caninos maxilares. Le siguen, en menor frecuencia, los premolares mandibulares, caninos mandibulares, premolares maxilares e incisivos centrales y laterales maxilares.²⁷

El diente “no erupcionado” es aquel que aún no ha perforado la mucosa oral y, por tanto, no ha llegado a su posición normal en la arcada dentaria. Incluye los dientes impactados y los dientes en proceso de erupción. El diente “impactado” es aquel que no ha erupcionado total o permanentemente en la arcada en el tiempo esperado bloqueado por un obstáculo mecánico (hueso, dientes, tejidos blandos...).²⁷

El diente “incluido” es aquel que está incluido y alejado del segundo molar (rama ascendente, cóndilo, suelo de la órbita...).²⁷

Etiopatogenia.

Causas locales. Son la causa más frecuente e importante en la etiopatogenia de los terceros molares incluidos. Entre ellas tenemos:

1. Aumento de densidad del hueso circundante.
2. Falta de espacio en la arcada debido a maxilares hipodesarrollados o trastornos en el tamaño y forma de los dientes.
3. Alteraciones en la posición y consiguiente presión del diente vecino.

4. Inflamación crónica con un incremento en la consistencia de la mucosa oral de revestimiento.²⁷

Causas sistémicas. Por lo general es debido a un trastorno subyacente del crecimiento y debemos sospecharlo cuando la falta de erupción afecta a numerosos diente.²⁷

Causas Prenatales. A su vez, pueden ser:

1. Congénitas: debidas a patologías durante el embarazo como pueden ser infecciones, trastornos del metabolismo, traumatismo, etc.
2. Genéticas, como consecuencia de trastornos hereditarios o familiares:
 - a. Trastornos en el desarrollo de los maxilares (micrognatia, fisuras labiopalatinas, etc)
 - b. Trastornos en el desarrollo de los dientes (Macrodoncia, dientes supernumerarios, etc.)
 - c. Trastornos en el desarrollo del cráneo, maxilares y dientes (acondroplasia, disostosis craneofaciales, etc.)²⁴

Causas postnatales. Todas aquellas patologías múltiples que pueden afectar al desarrollo del recién nacido (infecciones, trastornos del metabolismo, nutrición...),²⁷

Causa genético-evolutiva. La teoría genético-evolutiva continúa siendo un tema muy blando y discutido. Sostiene que el paso del hombre a la posición bípeda y el aumento de la capacidad craneal produjeron cambios en la mandíbula, que pasó a ocupar una posición más anterior y caudal, dando lugar a una reducción en el tamaño del arco mandibular en mayor medida que la disminución del tamaño dental. Todo esto da lugar a una discrepancia que origina la inclusión dentaria. Filogenéticamente los maxilares se van atrofiando progresivamente mientras los dientes sufren un proceso más lento de reducción Esta situación apoya la teoría filogenética.²⁷

Los terceros molares incluidos pueden presentar un gran abanico de manifestaciones clínicas desde asintomáticos hasta estar incluidos dentro de procesos tumorales malignos.²⁷

Dentro de las complicaciones infecciosas la pericoronaritis es la más frecuente. Consiste en una inflamación del folículo y sus tejidos circundantes tras el contacto de la cavidad folicular con la boca. La pericoronaritis aguda congestiva consiste en la inflamación del saco pericoronario que suele resolverse con estricta higiene oral. La pericoronaritis aguda supurada suele debutar con afectación del estado general, dolor a nivel de la zona del cordal, odinofagia, encía eritematosa, trismos y supuración resolviéndose con tratamiento antibiótico e higiene. Los gérmenes más frecuentemente aislados son *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* y *Bacteroides*. Finalmente la pericoronaritis crónica es una inflamación crónica acompañada de gingivitis, hialitosis y alteraciones periodontales del segundo molar. Las pericoronaritis, a su vez, pueden dar lugar a determinadas complicaciones, a saber: celulitis y abscesos orofaciales, estomatitis, gingivitis y faringitis de repetición, úlceras traumáticas, angina de Vincent, periosteítis y afecciones generales como meningitis, abscesos cerebrales, nefritis, endocarditis, etc.²⁷

Los cordales incluidos pueden, a su vez, producir caries en el segundo molar y úlceras traumáticas. De igual forma, los dientes incluidos constituyen un factor debilitante en la mandíbula, lo cual explica la mayor frecuencia de líneas de fractura en relación con el diente incluido. La destrucción ósea y rizolisis del diente vecino es una complicación relativamente frecuente en impactaciones horizontales y mesioangulares que pueden acarrear la pérdida del diente adyacente.²⁷

La odontalgia es una más de las manifestaciones de los cordales incluidos y suele deberse a pericoronaritis, caries o presión sobre los dientes vecinos.²⁷

Asimismo, los terceros molares pueden relacionarse con lesiones como quistes foliculares y radicales, granulomas, queratoquistes, odontomas, ameloblastomas y tumores malignos.²⁷

Finalmente pueden asociarse a trastornos sensitivos (hipoestesia mentoniana, algiás faciales, etc.), motores, vasomotores (sialorrea, asilia, etc.) y sensoriales (hipoacusia, disminución de la agudeza visual, etc.)²⁷

La historia clínica es un pilar fundamental para conseguir un diagnóstico correcto del problema a tratar. Debemos conocer los antecedentes personales, familiares y, a continuación hacer una anamnesis minuciosa por aparatos.²⁷

Debemos realizar una exploración general de la cavidad oral inspeccionando el tamaño de la boca, la apertura oral, la función de las ATM, la higiene oral y un estudio de ambas arcadas fijándonos en el tipo de oclusión, apiñamiento, caries, lesiones periodontales, etc.²⁷

Es importante verificar si se palpa el tercer molar o si la encía que lo recubre está eritematoso, congestiva o perforada.²⁷

De igual forma debemos estudiar los dientes adyacentes y los antagonistas buscando caries y movilidad de los mismos.²⁷

Exploración Radiológica.

1. Radiografía intraoral. Esta proyección nos va a dar información sobre el tercer y el segundo molar atendiendo a la posición, situación y relación entre ellos. Por otra parte podemos establecer el número, curvatura y dirección de las raíces, así como su relación con el nervio dentario inferior.
2. Radiografía oclusal. La utilizamos para objetivar la desviación lingual o vestibular.
3. Ortopantomografía. Es la prueba radiológica por excelencia y la que con más frecuencia se utiliza para hacer el diagnóstico diferencial.
4. TAC (Tomografía Axial Computarizada). Se utiliza en situaciones especiales como procesos tumorales, quistes gigantes, cordales ectópicos, para valorar la situación del nervio dentario inferior, etc.²⁷

Indicaciones para la extracción de terceros molares.

Pericoronaritis. es un receso donde se acumulan restos alimenticios y proliferan bacterias con el consiguiente desarrollo de un proceso inflamatorio que puede ser agudo o crónico. El desarrollo de pericoronaritis, especialmente si hay episodios de repetición y no existe la posibilidad de completar la erupción, es un frecuente indicación para la exodoncia del tercer molar.²⁷

Caries del segundo o tercer molar y daño a dientes adyacentes. La formación de caries en la cara distal del segundo molar suele estar en relación con la posición mesioangular del cordal.²⁷

Dolor. El dolor asociado a los terceros molares mandibulares impactados suele deberse a pericoronaritis, caries o presión sobre los dientes adyacentes.²⁷

Quistes foliculares y tumores asociados a los dientes incluidos (ameloblastomas, odontomas).²⁷

Perdida ósea alrededor del segundo y tercer molar debida, generalmente, a inflamaciones crónicas o a quistes.²⁷

Retirada de dientes impactados en pacientes con tumores en la cavidad oral que quedan dentro o cerca de la zona que va a ser irradiada.²⁷

Germenectomías. El problema que presenta la exodoncia de los gérmenes radica en la correcta predicción de los mismos, debiendo valorar si está indicada su exodoncia o conservación, especialmente a edad tan tempranas. Generalmente se utiliza cuando produzca, por enclavamiento, un trastorno de la erupción del segundo molar o en casos de patología aquística o tumoral.²⁷

Edad. La edad ideal para decidir la conservación o exodoncia del tercer molar suele ser entre los 18-21 años. A esta edad ya podremos definir con bastante exactitud si los molares va a estar erupcionados, impactados o semierupcionados. Si el tercer molar está erupcionado, su exodoncia está indicada en casos de caries, ausencia de antagonista y gingivitis. Si el molar está parcialmente erupcionado generalmente optamos por la exodoncia para evitar futuras complicaciones como pericoronaritis de repetición, lesión del tejido periodontal. Si, por el contrario, el tercer molar está impactado, la decisión suele ser difícil. En casos de reabsorción de la raíz del segundo molar, quistes foliculares o radiculares con o sin clínica, lesión periodontal, etc., está indicada su exodoncia.²⁷

Indicaciones protésicas. Según avanza la reabsorción ósea en los maxilares con la edad, algunos dientes retenidos pueden hacerse más superficiales e interferir en la colocación o ajuste de las prótesis, causar dolor por caries, ulceración gingival e infección.²⁷

Indicaciones ortodóncicas. Por lo general, se ha postulado la erupción de los terceros molares como causa de apiñamiento dental anterior. Por ello, un gran número de paciente son enviado al cirujano para su extracción previa al inicio del

tratamiento ortodóncico. Uno de los estudios más importantes lo llevaron a cabo Lindquist y Thilander en 1982 en una serie de pacientes con impactación bilateral de los terceros molares mandibulares en los que sólo uno de los dos molares fue extraído manteniendo el lado contralateral de control. Tres años más tarde no encontraron diferencias en cuanto al apiñamiento anterior entre ambos lados. No obstante, siguen sin haber consenso sobre este tema. Lo que sí es sabido es que el apiñamiento puede producirse por otras causas como retraso en el crecimiento mandibular, desequilibrio de los incisivos respecto a los tejidos blandos circundantes, patrones de crecimiento extremos, hábitos funcionales y excesiva fuerza oclusal en la mordida. Esta última causa ha sido estudiada por Southard, y encontró que cuando se aplica una carga sobre los dientes posteriores, el componente anterior de la fuerza oclusal progresa anteriormente a través de los contactos interproximales hasta los dientes del frente anterior.²⁷

Indicaciones periodóncicas. Este apartado cobra especial importancia en los cordales semierupcionados. La formación de un surco periodontal de unos 15 mm de profundidad da lugar a un acúmulo de microflora anaerobia en los tejidos conectivos circundantes al diente semierupcionado y puede originar un proceso infeccioso agudo. Si esto progresa, puede desarrollarse un proceso inflamatorio crónico próximo al segundo molar que da lugar a una pérdida progresiva del soporte periodontal del segundo molar en edades tempranas.²⁷

Obstáculo para la cirugía ortognática. La presencia de los terceros molares mandibulares impactados suele ser un problema en cirugía ortognática a la hora de realizar la osteotomía sagital mandibular. Por lo general aconsejamos su exodoncia entre 6-12 meses antes de la cirugía, para evitar una posible fractura de la cortical lingual. En cuanto al maxilar superior, la presencia de los terceros molares impactados raramente afecta a las osteotomías de Le Fort, pero sigue siendo aconsejable su exodoncia previa a la cirugía ortognática, aunque no parece tan necesaria.²⁷

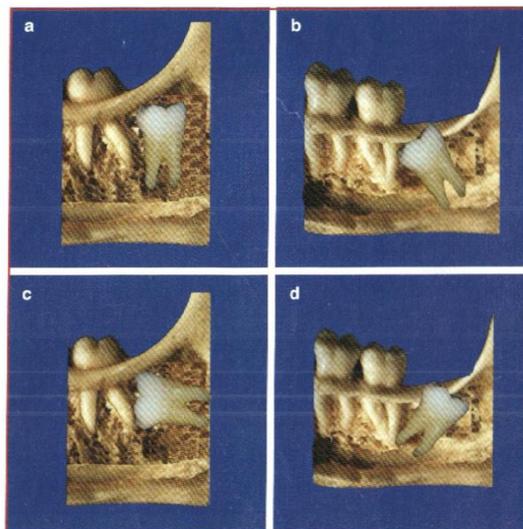
Indicaciones en fracturas mandibulares. Por lo general, si un cordal se ubica en la línea de fractura se procede a su exodoncia previamente a la reducción y fijación de la fractura. Sin embargo, si un diente retenido en el foco de fractura evita el

desplazamiento de los fragmentos óseos y el mismo diente no está fracturado, es conveniente dejarlo en su sitio hasta que el callo de fractura esté formado.²⁷

Clasificación.

Winter clasifica los terceros molares según la relación del eje longitudinal del cordal y el eje longitudinal del segundo molar en los planos sagital y coronal. Según el plano sagital de la arcada se clasifican en:

1. Molares verticales, cuando los ejes son paralelos.
2. Molares mesioangulados, cuando los ejes forman un ángulo de vértice anterosuperior cercano a los 45°.
3. Molares horizontales, cuando ambos ejes son perpendiculares.
4. Molares distoangulados, cuando los ejes forman un ángulo de vértice anteroinferior de 45°.
5. Molares invertidos, cuando la corona ocupa el lugar de la raíz y viceversa con un giro de 180°.²⁷



Clasificación de Winter de los cordales: a. Vertical; b. Mesioangular; c. Horizontal; y d. Distoangular.

Según el plano coronal se clasifican en vestibuloversión si se desvía hacia vestíbulo y en linguoversión si se desvía hacia lingual.

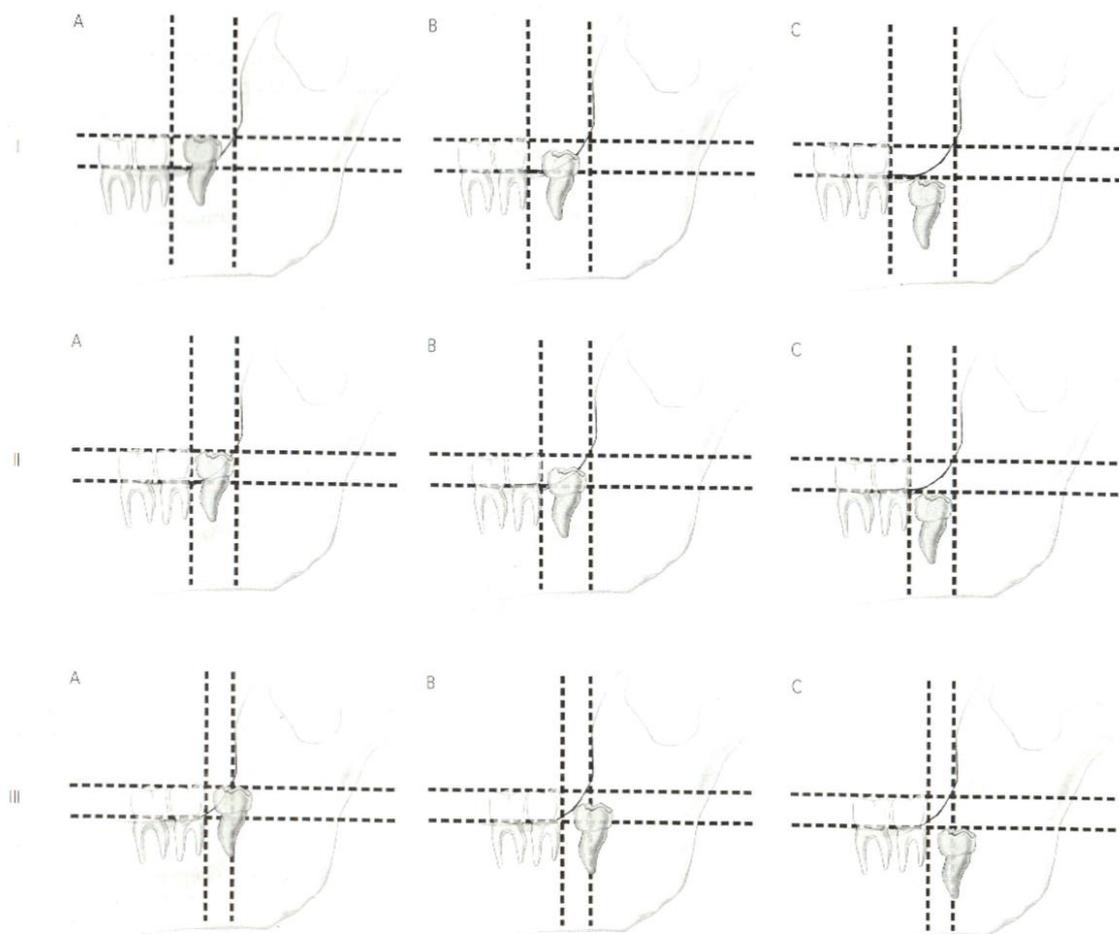
Pell y Gregory los clasifican según la altura de la corona del tercer molar respecto al segundo molar y según la proporción de superficie oclusal de corona cubierta por el hueso del borde anterior de la rama ascendente mandibular.²⁷

Según la altura de la corona del tercer molar se clasifican en:

1. Clase A, la mayor parte de la corona del molar está por encima del plano de la unión corona-radicular del segundo molar.
2. Clase B, cuando la unión corono-radicular divide la corona del tercer molar en dos partes iguales.
3. Clase C, cuando la mayor parte de la corona se encuentra por debajo del plano corono-radicular.²⁷

Según el grado de superficie oclusal de corona cubierta por hueso se clasifican en:

1. Clase 1, cuando la corona está descubierta de hueso.
2. Clase 2, cuando la mitad distal de la corona está cubierta de hueso.
3. Clase 3, cuando toda la corona está cubierta de hueso.²⁷



Sistema de clasificación Pell y Gregory.

Contraindicaciones.

Decisión del propio paciente cuando rechaza la exodoncia.

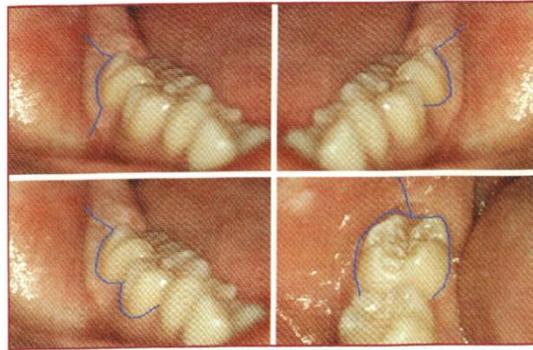
Edades extremas de la vida, en edades precoces se considera que debe diferirse la exodoncia hasta que pueda asegurarse el diagnóstico de impactación. Se considera exodoncia prematura cuando se realiza antes de que la raíz esté formada entre 1/3 y 2/3 de su longitud. En edades tardías el hueso mas denso y mineralizado dificulta la extracción y las complicaciones postoperatorias son mayores. Por ello, en un paciente de edad avanzada con un diente impactado sin sintomatología y recubierto de hueso sin comunicación con la cavidad oral, no debe practicarse la exodoncia.²⁷

Situación médica comprometida. Un trastorno de la salud física y/o mental contraindica la exodoncia de un cordal asintomático. Si el diente produce sintomatología debe hacerse un estudio preoperatorio completo tomando las medidas oportunas y corrigiendo las anomalías presentes para minimizar las complicaciones derivadas de la cirugía.²⁷

Riesgo de lesión de estructuras adyacentes como el paquete neurovascular, dientes vecinos o el seno maxilar, siendo éstas contraindicaciones relativas debiendo analizar en cada paciente la relación costo/beneficio.²⁷

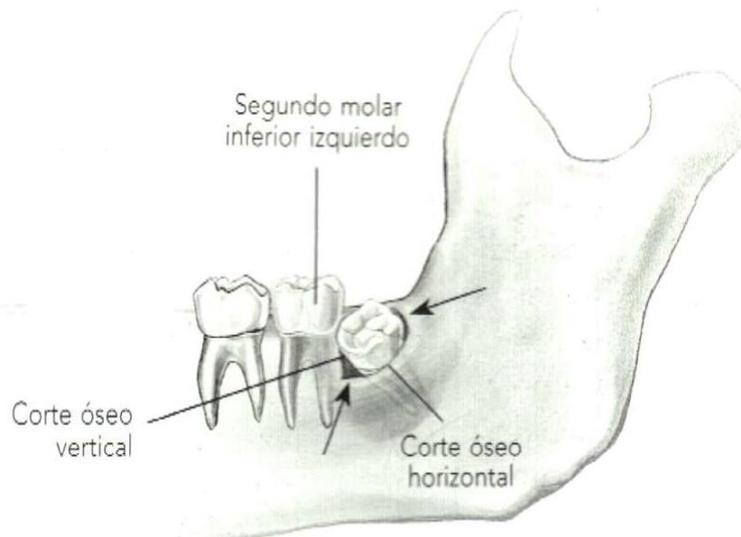
Técnica Quirúrgica.

Protocolo para el tercer molar maxilar incluido: tras anestesiar los nervios alveolodentarios posteriores y el nervio palatino anterior, se realiza la incisión comenzando en la línea media de la tuberosidad y continuándola por el surco gingival del segundo molar hasta la base de la papila mesial del mismo, donde se realiza una descarga vestibular oblicua. La incisión debe hacerse con bisturí hasta el hueso para conseguir un colgajo mucoperióstico de espesor completo. A continuación levantamos el colgajo mucoperióstico con un periostotomo hasta descubrir la cortical ósea y la corona. Dicho colgajo debe ser lo suficientemente grande para permitir un acceso adecuado y una buena visibilidad del campo quirúrgico.²⁷



. Diferentes tipos de incisiones para la extracción del tercer molar mandibular.

Antes de proceder a la exodoncia del cordal debemos asegurarnos una buena vía para que el diente salga sin obstáculos. Para ello realizamos la ostectomía y eliminación del hueso que cubre la corona del cordal en las caras oclusal y vestibular con una fresa redonda y abundantísima irrigación. De igual forma eliminamos parte del hueso mesial al cordal para poder introducir el elevador y luxar el cordal.²⁷



Debido a la naturaleza esponjosa del hueso maxilar rara vez se requiere la odontosección del tercer molar superior. Habitualmente se escoge el hueso mesial como punto de apoyo y la cara mesial del diente como punto de aplicación de la fuerza. Una vez extraído el diente se limpia e irriga el lecho quirúrgico en busca de posibles restos del saco pericoronario, procediendo posteriormente a su retirada. Finalmente se repone el colgajo y se sutura la encía adherida del segundo molar.



Protocolo para el tercer molar maxilar incluido: La técnica básica para la exodoncia de los terceros molares inferiores es común en todos ellos, existiendo diferencias en cuanto al tipo de odontosección y ostectomía.²⁷

En primer lugar procedemos a anestesiarnos los nervios dentario inferior, bucal y lingual. Se comienza la incisión en el borde anterior de la rama ascendente mandibular hasta el ángulo distovestibular del segundo molar continuando por el surco gingival del mismo diente. Algunos autores terminan con una descarga vestibular oblicua que parte de la base de la papila mesial al segundo molar.²⁷

En cuanto al tipo de incisión más adecuada todavía sigue siendo un tema muy debatido. En aquellos terceros molares impactados de forma superficial y mesioangulados, la incisión comienza a nivel de la rama ascendente hasta la cara distal del segundo molar y continuándola por el surco gingival hasta la mesial del segundo o, incluso, del primer molar para levantar el llamado colgajo "en sobre". El colgajo "en bayoneta" es parecido pero acaba con una descarga oblicua vestibular desde el segundo molar hacia delante y permite una excelente visión del campo quirúrgico. Una variante de la incisión es el colgajo "L", pero la descarga vestibular comienza desde la cara distal del segundo molar y nos permite una reposición más fisiológica de la encía.²⁷

Una vez levantado el colgajo mucoperióstico comenzamos la ostectomía y eliminación del hueso circundante que cubre al tercer molar por las caras oclusal, distal y vestibular. La mínima eliminación del hueso por mesial nos permitirá crear un espacio a través del cual introduciremos el elevador para hacer palanca y luxar el cordal. De igual forma al quitar hueso por distal crearemos un espacio para facilitar la salida del diente.²⁷

La magnitud de la ostectomía dependerá de la profundidad, angulación y raíces del cordal y la odontosección dependerá de la angulación del cordal y la disposición de sus raíces. No obstante, es preferible la odontosección a la ostectomía en la medida de la posible para disminuir el traumatismo quirúrgico y las complicaciones intra- y post- operatorias de una mayor ostectomía.²⁷

En las inclusiones verticales a menudo es frecuente realizar una hemisección del molar para dividir la pieza en dos y proceder a su extracción por separado. En cambio, en las inclusiones mesioanguladas y distoanguladas, la odontosección nos permite separar la parte distal de la corona para poder rotar el molar y así darle salida. En las inclusiones horizontales separamos primero la corona de la raíz y posteriormente, puede ser necesario dividir las raíces y extraerlas individualmente.²⁷

Para las germenectomías procedemos, por lo general, a realizar una o varias odontosecciones para extraer la corona del cordal en formación y evitar que rote sobre si mismo.²⁷

Una vez finalizada la exodoncia el cordal se irriga, limpia e inspecciona el lecho quirúrgico en busca del posible saco coronario o granulomas marginales y procediendo posteriormente a su extracción.²⁷

Finalmente se repone el colgajo mucoperióstico y se sutura alineando correctamente la encía adherida.²⁷

Complicaciones.

Hemorragia. La causa más frecuente de hemorragia es la lesión de la arteria alveolar inferior. Esto puede ocurrir si el diente penetra en el canal dentario o si este pasa entre las raíces dentarias. Por lo general, suele remitir comprimiendo la cavidad con una gasa durante 5-10 minutos. Si no fuera así, deberemos taponar la cavidad con material reabsorbibles y suturar el colgajo por encima. Se debe evitar en la medida de lo posible la cauterización, para no dañar el nervio dentario.²⁷

Fractura de una raíz. Por regla se deben extraer las raíces, especialmente si hay infección. Si decidimos no extraerlas por posible lesión al nervio dentario o migración al seno maxilar, se debe realizar seguimiento clínico y radiográfico.²⁷

Lesión del segundo molar. Normalmente esta complicación se produce al apoyarnos sobre la cara distal del segundo molar para hacer palanca a la hora de extraer el cordal. De igual forma, en piezas reconstruidas pueden lesionarse las restauraciones de los segundos molares al hacer una fuerza excesiva o por utilizar un material inapropiado.²⁷

Lesión del nervio dentario inferior. Las lesiones nerviosas en las extracciones de cordales constituyen el problema medicolegal más frecuente en Cirugía Maxilofacial. La lesión del nervio dentario puede producirse por la lesión del nervio con los elevadores aunque la mayoría de las veces es debido a la relación de las raíces del cordal con el nervio, lesionándolo al traccionarlo en el momento de la extracción. Esta lesión conlleva parestesia o anestesia del labio inferior y del mentón y cambios en la sensibilidad de los dientes inferiores homolaterales. En los casos de anestesia postoperatoria se debe realizar una ortopantomografía para ver si algún fragmento óseo está comprimiendo el canal dentario. Si así fuese, se debe proceder a su retirada de forma inmediata. Al paciente se le debe informar de que la recuperación del nervio, a pesar de la descompresión, puede no ser completa. Le Banc y Gregg han propuesto diferentes procesos quirúrgicos para la reparación del nervio dentario inferior, que van desde neurectomía externa hasta injertos nerviosos con un porcentaje de éxitos muy variable, por lo que, unido a la complicación técnica, no constituye una práctica común. En los casos favorables, el nervio se recupera en el primer año postoperatorio pasando por fases de disestesias e hiperestesias antes de la recuperación definitiva de la sensibilidad. La mejor prevención consiste en siempre que se observe en la radiología una posible relación del nervio con las raíces, realizar la extracción con múltiples odontosecciones y vigilando siempre la posible tracción del nervio.²⁷

Lesión del nervio lingual. La lesión de este nervio suele ser secundaria a una fractura de la cortical lingual mandibular o a una sección del mismo con una fresa o un escoplo. En casos de lesión del nervio lingual algunos autores lo reparan mediante suturas epineurales 8/0 ó 9/0, En estas situaciones los resultados son muy diversos; desde pacientes que recuperan la sensibilidad hasta otros en los que permanece la anestesia lingual. Le Banc y Gregg publicaron una serie de pacientes en los que, tras reparación quirúrgica del nervio lingual, se obtuvo una

recuperación del 87% en casos de hipoestesia y del 67.5% en casos de hiperestésias.²⁷

Desplazamiento de un cordal. El desplazamiento del tercer molar inferior suele ser debido a una fractura de la cortical lingual y la consiguiente migración del cordal al espacio submandibular. En cuanto al tercer molar superior, la migración más frecuente es hacia el seno maxilar, debiéndose realizar un abordaje tipo Caldwell-Luc para su extracción.²⁷

Fractura de la apófisis alveolar. Todo fragmento de hueso alveolar fracturado debe ser retirado del campo quirúrgico para evitar posibles infecciones e irregularidades óseas.²⁷

Fractura de la tuberosidad del maxilar. Esta complicación puede ocurrir en cordales con impactación mesioangulada si se ejerce demasiada presión. Si parte de la tuberosidad sale unida al cordal, se desechará. No obstante, si no está completamente fracturado, la sutura de la mucosa puede retener la tuberosidad en su posición.²⁷

Fractura mandibular. Esta es una complicación como consecuencia del uso imprudente del instrumental unido a una fragilidad del maxilar inferior. Se debe proceder a la reducción y osteosíntesis del foco de fractura.²⁷

Complicaciones inflamatorias e infecciosas. El edema e inflamación suele durar 5-7 días. Las infecciones van desde una celulitis hasta la formación de un absceso y debe ser tratadas con un tratamiento médico a base de antibióticos, antiinflamatorios, analgésicos, pudiendo ser necesario la revisión de la herida quirúrgica con legrado del lecho y el drenaje de las colecciones purulentas.²⁷

Enfisema subcutáneo. Es una complicación poco frecuente como consecuencia de la entrada forzada de aire en el tejido conectivo de los espacios aponeuróticos o intermusculares, sobre todo cuando se emplea la turbina. La tumefacción de la zona afectada y con crepitación. El tratamiento es sintomático reabsorbiéndose el aire en días y/o semanas.²⁷

Osteítis alveolar. Esta patología fue descrita inicialmente por Crawford en 1896. La patogenia y etiología de este cuadro sigue siendo un tema controvertido. Múltiples

causas y teorías se han postulado para describir esta entidad. Uno de los trabajos más importantes sobre la teoría fibrinolítica del alveolo. Esta reacción inflamatoria provoca la liberación del activador tisular del plasminógeno y la transformación de este en plasmina con la consiguiente liberación de quininas para explicar la sintomatología de la alveolitis seca. No obstante, hoy día se cree que es una entidad de origen multifactorial. El tratamiento consiste, en primer lugar, en irrigar la cavidad con solución fisiológica estéril caliente o con una solución diluida de peróxido de hidrógeno o bien con solución yodofórmica en forma de pasta y aplicar después de anestésico tópico. Al mismo tiempo debe realizarse un tratamiento sintomático del dolor. Para prevenir la aparición de esta complicación debemos, en primer lugar, evitar cualquier tipo de cirugía traumática. En segundo lugar, utilizar abundante irrigación durante la cirugía y reponer el colgajo, de forma que podamos asegurar una buena vascularización del lecho quirúrgico.²⁷

3. Planteamiento del problema

Los síntomas postoperatorios más comunes que se desencadenan después de la extracción quirúrgica de terceros molares son edema, trismos y principalmente dolor. Esto ha llevado a la aplicación de diferentes métodos antes, durante, y después de la cirugía, para disminuir considerablemente el dolor y el paciente tenga una experiencia menos desagradable al tratamiento.

Dentro del área quirúrgica, la seguridad de los procedimientos y técnicas anestésicas han mejorado, sin embargo el manejo del dolor postoperatorio agudo, no.

A pesar de los avances en cuanto a la fisiopatología y tratamiento del dolor, la experiencia del dolor agudo en la cirugía de terceros molares no llega a ser controlada completamente, por lo que se busca la aplicación de diferentes fármacos.

Según varios autores el bloqueo infiltrativo del nervio maxilar, demostró que los tiempos en la duración anestésica y el tiempo efectivo anestésico fueron significativamente largos con una solución de lidocaína y bupivacaína comparados con la lidocaína simple. Se demostró también que la bupivacaína reduce significativamente la experiencia del dolor postoperatorio en procedimientos de cirugía bucal durante un periodo de 8 horas. Markovic y cols.¹⁷ demostraron un mejor efecto analgésico de la bupivacaína que la lidocaína con epinefrina postoperatorio a la cirugía de terceros molares inferiores. Crincoli y cols.¹⁶ concluyeron que la levobupivacaína (derivado racémico de la bupivacaína) es una alternativa válida a la anestesia local tradicional para la remoción quirúrgica de los terceros molares inferiores, ya que presenta mejor alivio del dolor cuando se comparó con la mepivacaína en un periodo inmediato postoperatorio, con evidencia basado en un índice EVA (Escala Visual Análoga) más baja.

Por todo lo anteriormente expuesto surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad del uso de la lidocaína complementada con bupivacaína, comparado con el uso de lidocaína simple después de una cirugía de terceros

molares para el control del dolor agudo en pacientes que acuden a la clínica de cirugía de la Facultad de Odontología, UNAM durante el 2012?

4. Justificación

El dolor es un síntoma que suele ser una experiencia incómoda y desagradable para el paciente, de esta manera buscar una alternativa para el control del dolor agudo después de la cirugía de terceros molares, por lo tanto la justificación del estudio reside en su posible contribución a disminuir el consumo de medicamentos analgésicos. Además de buscar un mejor control del dolor postoperatorio evitando así su punto más alto, derivando de ahí beneficios, como un menor consumo de medicamento al ofrecer una analgesia postquirúrgica a terceros molares, ya que estudios anteriores han demostrado que el uso de la bupivacaína en procedimientos mayores reduce el consumo de medicamentos analgésicos y proporciona mayor comodidad al paciente en su recuperación. En un futuro los pacientes se podrán beneficiar por el conocimiento aportado por los estudios en la cirugía de terceros molares, dando como resultado un mejor control del dolor y de esta manera una mayor comodidad postoperatoria para el paciente, logrando una mejor experiencia quirúrgica.

5. Objetivos

Objetivo General

Se comparó la efectividad de la lidocaína con epinefrina complementada con bupivacaína (2ml) y la lidocaína con epinefrina para el control del dolor agudo después de una cirugía de terceros molares en pacientes que acuden a la Clínica de Cirugía de la Facultad de Odontología durante 2012.

Objetivos específicos:

1. Se determinó radiográficamente la posición del molar en pacientes que requirieron cirugía de tercer molar en la clínica de cirugía de la Facultad de Odontología de la UNAM durante 2012.
2. Se determinó el tiempo de duración eficaz del anestésico de lidocaína complementado con la bupivacaína y de la lidocaína con epinefrina desde su aplicación hasta la desaparición del bloqueo nervioso en 17 pacientes que requirieron cirugía de tercer molar en la clínica de cirugía de la Facultad de Odontología de la UNAM durante 2012.
3. Se determinó el grado de dolor en el momento de requerir el primer consumo del analgésico, tanto de la lidocaína complementada con bupivacaína como de la lidocaína con epinefrina a partir de la aplicación, en pacientes que requirieron cirugía de tercer molar en la clínica de cirugía de la Facultad de Odontología de la UNAM durante 2012.
4. Se determinó mediante la Escala Visual Análoga el grado de dolor en los pacientes tratados con lidocaína complementada con bupivacaína y lidocaína con epinefrina cada 8 horas después del consumo del primer analgésico, en pacientes que requirieron cirugía de tercer molar en la clínica de cirugía de la Facultad de Odontología de la UNAM durante 2012.

6. Hipótesis.

Ha1: El uso de la lidocaína complementado con bupivacaína es más eficaz en el control del dolor agudo comparado con la lidocaína con epinefrina después de la cirugía de terceros molares en pacientes que acuden a la Clínica de Cirugía de la Facultad de Odontología, UNAM durante 2012.

H01: El uso de la lidocaína complementado con bupivacaína es menos eficaz o igual en el control del dolor agudo comparado con la lidocaína con epinefrina después de la cirugía de terceros molares en pacientes que acuden a la Clínica de Cirugía de la Facultad de Odontología, UNAM durante 2012.

7. Materiales y métodos

TIPO DE ESTUDIO: ensayo clínico aleatorizado.

UNIVERSO DE ESTUDIO: pacientes que acuden a la clínica de Cirugía de la Facultad de Odontología, UNAM durante un año escolar 2012-2013.

SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA: Muestreo aleatorio simple. El tamaño de muestra se calculó con la fórmula de diferencia entre proporciones, adecuada en el caso de ensayos clínicos bajo los siguientes supuestos:

Porcentaje de confianza de 95%

$\alpha = 0.10$

Valor Z= 1.64.

Poder de 80%

Error tipo II=0.20

$Z_{(1-\beta)} = 0.8416$

Proporción de éxito con el tratamiento estándar (P_C)=0.4

Proporción de éxito con el tratamiento experimental (P_E)=0.9

Varianza del tratamiento experimental (V_E)=0.09

$$n_0 = \frac{\left[Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_E(1-P_E) + P_C(1-P_C)} \right]^2}{(P_E - P_C)^2}$$

Tamaño de muestra mínimo fue de 34 procedimientos (17 procedimientos como grupo control y 17 procedimientos para el grupo experimental).

Selección del tamaño de muestra: por conveniencia.

7.1 Criterios de selección

Criterios de Inclusión:

- Pacientes que firmen el consentimiento informado.
- Pacientes programados para cirugía de terceros molares **inferiores** de manera **bilateral**.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de 18 años y menores de 50 años de edad.
- Pacientes aparentemente sanos sin diagnóstico de enfermedad sistémica.

Criterios de Exclusión:

- Paciente con historia médica con alergia a sales del anestésico.
- Pacientes menores de 18 años y mayores de 50 años de edad.
- Pacientes con alguna discapacidad mental.
- Pacientes que consuman algún tipo de medicamento ó droga que pudiera alterar los resultados del estudio.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no acudan a la segunda cita para la segunda extracción.
- Manipulación excesiva de tejidos.
- Pacientes que durante el procedimiento sufran algún tipo de accidente que involucre estructuras adyacentes a la zona quirúrgica.

7.2. Variables

Sexo: Es la expresión genética de la especialización en variación de género femenino y género masculino. La información se obtuvo por observación directa y fue registrada como femenino o masculino. (Anexo 1).

Edad: Es el tiempo de existencia del individuo. La información se obtuvo por interrogatorio directo y fue registrada en años. (Anexo 1).

Posición del tercer molar: Es la localización de los terceros molares inferiores en la zona retromolar inferior, correspondiente a la ubicación de la corona con respecto a la cara distal del segundo molar y el borde anterior de la rama

ascendente de la mandíbula, en conjunto con la altura correspondiente al segundo molar, a nivel oclusal, a nivel del tercio medio o a nivel cervical se determina la profundidad vertical del molar. La información se obtuvo a través de la observación de una ortopantomografía. La clasificación utilizada fue la de Pell y Gregory que se basa en la altura de la corona respecto al segundo molar y según la proporción de superficie oclusal de corona con el hueso del borde anterior de la rama ascendente mandibular. La información fue registrada como: Clase I (cuando el espacio entre la superficie distal del segundo molar y la rama ascendente mandibular es mayor que el diámetro mesiodistal del tercer molar), Clase II (cuando el espacio entre la superficie distal del segundo molar y la rama ascendente mandibular es menor que el diámetro mesiodistal del tercer molar) y Clase III (cuando el tercer molar está parcial o totalmente dentro de la rama ascendente mandibular) conjugado con la profundidad relativa: Posición A (La parte más alta del tercer molar está en el mismo nivel o por encima del plano de la superficie oclusal del segundo molar), Posición B (La parte más alta del tercer molar está entre la línea oclusal y la línea cervical del segundo molar), Posición C (La parte más alta del tercer molar está en el mismo nivel o por debajo del plano de la línea cervical del segundo molar). Se examinarán cualquier tipo de posición y clasificación de los terceros molares. (Anexo 1).

Tiempo de duración efectiva: Es el tiempo registrado desde la aplicación del medicamento hasta la desaparición del efecto anestésico. Su forma de medición fue el registro de la hora al momento de la aplicación (Tiempo 1) hasta la hora en que desapareció el efecto de anestesia (Tiempo2) y la aparición de dolor agudo (Tiempo 3). La información fue recolectada por cada paciente y se registró en el Anexo 1.

Primer consumo farmacológico del analgésico: Es la primera toma de analgésico (Ketorolaco) indicado inmediatamente a la aparición del dolor agudo y sólo en caso necesario. La toma del medicamento fue registrada a la hora en que se ingirió, determinando así el tiempo transcurrido desde la aplicación del anestésico hasta la toma del medicamento por causa de la aparición del dolor. La información fue recolectada por cada paciente en un formato específico. (Anexo 1).

Número de dosis: Cantidad de tabletas consumidas después de la primera toma indicada del medicamento. El paciente contabilizó el número de tabletas que consumió durante los primeros tres días después de la cirugía registrándolo en el Anexo 1.

Cantidad de lidocaína: Es la cantidad de cartuchos completos del anestésico lidocaína administrados para el bloqueo regional del nervio mandibular (V₃) rama del nervio trigeminal. El operador contabilizó la cantidad de cartucho anestésicos requeridos para el bloque nervioso suficientes para el control del dolor del paciente previo a la realización de la cirugía y los registró en el Anexo 1.

Dolor: Es una experiencia sensorial subjetiva desagradable, que está generalmente asociada a una lesión en un tejido vivo. La información fue recabada de manera directa por el paciente, a través medio de la pregunta: ¿Cuánto dolor siente después de la cirugía siendo 0 sin dolor, y 10 el máximo dolor percibido?; el registro se llevó a cabo por el paciente cada 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, y 48 horas a través de una Escala Visual Análoga, que contiene una escala que va del 0 al 10 (de poco o nulo dolor al máximo dolor percibido). Cada número se corresponde con un color que va de verde para el valor 0 hasta el rojo para el valor 10. (Anexo 1).

Tipo de anestésico: Es el anestésico utilizado para la cirugía. Dentro de este estudio se utilizaron como fármacos principales sales pertenecientes a la familia de amino-amidas, como la lidocaína con epinefrina y la lidocaína con epinefrina complementada con bupivacaína (2ml). El registro se llevó a cabo durante el día que se utilizó alguno de los 2 anestésicos para que se evitara no repetir el uso y comparar su efecto. Fue registrado en el Anexo 1.

7.3. Métodos de recolección de la información.

La primera fase del ensayo consistió en el examen clínico y radiográfica del paciente para verificar que cumpliera con los criterios de inclusión, en caso afirmativo, se le explicó el proyecto y se solicitó su participación así como la firma del consentimiento informado. (Anexo 2).

Se llevó a cabo la asignación del tratamiento en los pacientes, esto fue de manera aleatoria, es decir, debido a que el sujeto sirve como su propio control, tuvo que designarse por azar si primero se lleva a cabo la cirugía con bloqueo tradicional o la cirugía con bupivacaína, lo cual corresponde a la segunda fase del estudio.

La tercera fase consistió en la ejecución de las cirugías. Cabe mencionar que en ambos tratamientos, la técnica de bloqueo, fue llevada a cabo siempre por el mismo operador y corresponderá a la técnica de bloqueo regional del nervio dentario inferior, utilizando los cartuchos completos, (dos tercios en el nervio dentario inferior y el último en la rama del trigémino, el nervio bucal largo), en caso de ser necesario se ocuparon cartuchos de anestesia para el refuerzo de la técnica.

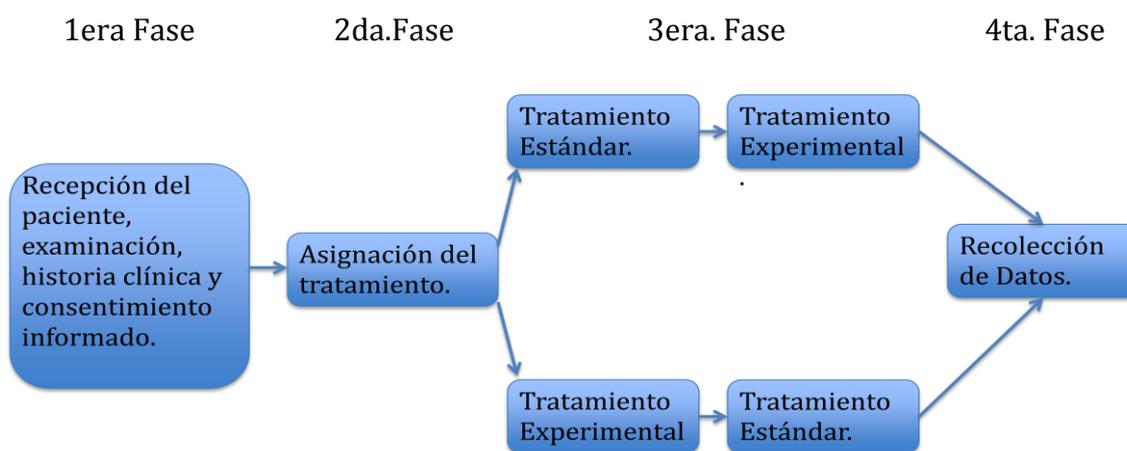
Con el procedimiento estándar, se utilizó lidocaína con epinefrina, mientras con el tratamiento experimental se utilizó también lidocaína con epinefrina pero previo a la sutura se irrigó el lecho quirúrgico y se infiltrará la rama bucal del nervio V₃ con Bupivacaína al 0.5% sin vasoconstrictor, para de esta manera procediera al cierre del colgajo.

En ambos tratamientos el procedimiento quirúrgico se realizó de manera convencional al protocolo de cirugía de terceros molares. Se indicó la toma de analgésico solamente en caso de dolor, el cual correspondió a Ketorolaco de 30mg vía sublingual cada 8 horas **sólo en caso de dolor**; además se incluyó la guía de cuidados postoperatorios, y se dio cita control a los 8 días y cita para retiro de material de sutura.

La última y cuarta fase corresponde a la recolección de datos, para esto se solicitó al paciente que registrara la primera toma de analgésico en un formato específico

cuando lo requirió, al igual que el número de tabletas consumidas en caso de que requiriera más de una. El paciente tuvo que registrar su nivel de dolor de acuerdo a la Escala Visual Análoga (anexo 1) cada 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, y 48 horas. Anexo 2.

Esquema 1. Fases que componen el estudio.



Métodos de registro y análisis de los datos:

Los datos fueron registrados en una hoja de cálculo en Excell y posteriormente fueron analizados en el paquete estadístico SPSS vs. 20.0.

Análisis estadístico:

Se llevó a cabo la descripción de los datos demográficos (edad y sexo) a través de medidas de tendencia central y dispersión.

Para evaluar diferencia en la media de escala de dolor, tiempo de efecto anestésico y número de tabletas por grupo experimental y control se utilizó una T de student pareada.

7.4. Recursos materiales.

El material necesario para el estudio:

- Historia Clínica del Paciente
- Baumanómetro
- Estetoscopio
- Equipo de instrumental completo para la realización de la cirugía:
 - Separadores/retractores
 - Jeringa tipo carpull para anestésiar
 - Aguja
 - Cartuchos de anestesia
 - Hoja de bisturí
 - Mango de bisturí
 - Legra de Molt
 - Pieza de mano de baja velocidad
 - Fresas de fisura y de bola para pieza de mano de baja velocidad
 - Pinzas mosco rectas y curvas
 - Lima para hueso
 - Jeringa hipodérmica para irrigar durante la osteotomía
 - Jeringa hipodérmica para irrigar bupivacaína
 - Gasas
 - Pinzas para sutura
 - Material de sutura
 - Pinzas Addson
 - Tijeras para sutura
- Consentimiento informado aceptado por el paciente
- Guía de indicaciones postoperatorias
- Receta
- Ketorolaco tabletas vía sublingual 30mg vía sublingual cada 8 horas.
- Frascos ampula de Bupivacaína al 0.5%
- Cartuchos de anestésico para carpull de Lidocaína al 0.2% con epinefrina.

7.5. Cronograma

Actividades	Ene-Feb-Mar	Abr-May-Jun	Jun-Jul-Ago-Sep-Oct-Nov-Dic-Ene-Feb-Mar	Abr-May-Jun
Elaboración del Protocolo de Investigación	x			
Recolección de datos		x		
Análisis y conteo de los datos.			x	
Captura de datos.				x
Elaboración de conclusiones				x

8. Resultados

En el presente estudio se revisó a un total de 17 pacientes, de los cuales 64.7% correspondieron al sexo femenino y los restantes al masculino. No se observó diferencia estadística significativa en la distribución por sexo ($X^2=1.471$ $p=0.225$).

Tabla 1.

La media de edad de los pacientes fue de 25.88 ± 7.5 años, siendo el participante más joven de 18 años y el más grande de 45 años.

Tabla 1. Distribución de la población por sexo.

Sexo	n	%
Femenino	11	64.7
Masculino	6	35.3
Total	17	100
$X^2=1.471$ $p=0.225$		

Fuente Directa.

En cuanto a la posición de los molares siguiendo los criterios de Pell y Gregory, los resultados obtenidos muestran que la distribución fue similar tanto en el grupo tratado con Bupivacaína como con el tratado sin Bupivacaína, de esta forma, el porcentaje de molares que se encontraron en posición A fue exactamente el mismo para ambos tratamientos (23.5%), mientras que en los que se encontraron en la posición 2B la diferencia fue únicamente de un caso. Esto se considera favorable, pues permite que las condiciones por las que fueron tratados los participantes fueron similares. No se observó diferencia estadística significativa en cuanto a la distribución de los molares por su posición ($X^2=8.067$ $p=0.233$). Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de la población de acuerdo a la posición de los molares según Pell y Gregory.

Posición del Tercer Molar		Tipo de Tratamiento		
		Bupivacaína	Sin Bupivacaína	Total
1A	n	4	4	8
	%	23.5	23.5	23.5
2A	n	0	2	2
	%	0	11.8	5.9
3A	n	0	1	1

	%	0	5.9	2.9
2B	n	8	7	15
	%	47.1	41.2	44.1
3B	n	2	0	2
	%	11.8	0	5.9
2C	n	3	1	4
	%	17.6	5.9	11.8
3C	n	0	2	2
	%	0	11.8	5.9
Total	n	17	17	34
X ² =8.067 p=0.233	%	100	100	100

Fuente Directa

En cuanto al tiempo de duración de la cirugía, se observó que en los que fueron tratados con Bupivacaína el promedio fue de 30.53 ± 13.11 minutos, mientras que para los que fueron tratados sin Bupivacaína este correspondió a 31.59 ± 16.69 . No se observó diferencia estadística significativa en cuanto al tiempo invertido en la cirugía en ambos tratamientos ($t = -0.257$ $p = .801$). Tabla 3.

Tabla 3. Duración promedio de la cirugía de terceros molares en ambos tratamientos.

	Media	Desviación Estándar
Duración del Procedimiento con Bupivacaína	30.53	13.115
Duración del Procedimiento Sin Bupivacaína	31.59	16.696
t=-0.257 p=.801		

Fuente Directa.

En cuanto al conteo de cartuchos de anestesia utilizados para realizar la cirugía, se observó que los pacientes tratados con Bupivacaína el uso promedio fue de 2.29 ± 0.588 de cartuchos, mientras que para los que fueron tratados sin Bupivacaína correspondió a 2.41 ± 0.618 . No se observó diferencia estadística

significativa en cuanto a la cantidad de cartuchos de anestesia utilizados en la cirugía de terceros molares en ambos tratamientos ($t=-0.808$ $p=0.431$). Tabla 4.

Tabla 4. Cantidad promedio de cartuchos de anestesia utilizados para la cirugía de molares

	Media	Desviación Estándar
Cartuchos de Anestesia en Tratamiento con Bupivacaína	2.29	0.588
Cartuchos de Anestesia en Tratamiento Sin Bupivacaína	2.41	0.618
$t=-0.808$ $p=0.431$		

Fuente Directa.

En cuanto a la comparación del dolor percibido por la población registrado mediante una escala visual análoga desde las 2 hasta las 48 horas posteriores a la cirugía, se observó que a las dos horas, el grupo tratado con Bupivacaína señaló en promedio un registro de 2.65 en la escala análoga, mientras que al mismo tiempo, los que no recibieron Bupivacaína registraron en promedio 4.94 por lo que se observó una diferencia estadística significativa ($t=-4.412$ $p<.001$) mientras que al resto las horas no hubo una diferencia estadística significativa, incluso llegan a ser iguales a las 8 horas ambos tratamientos. Tabla 5.

Tabla 5. Valor percibido por la población en ambos tratamientos durante las horas determinadas de registro de dolor.

Media En la Escala Visual Análoga del Dolor con Ambos Tratamientos					
		Media	Desviación Estándar	t	p
2 horas	Bupivacaína	2.65	1.801	-4.412	<0.001
	Sin Bupivacaína	4.94	2.561		
4 horas	Bupivacaína	2.59	2.002	-0.353	0.729
	Sin Bupivacaína	2.82	2.404		
6 horas	Bupivacaína	2.41	1.734	-0.402	0.693
	Sin Bupivacaína	2.65	2.473		
8 horas	Bupivacaína	2.71	2.339	0.000	1.000
	Sin Bupivacaína	2.71	2.640		
12 horas	Bupivacaína	1.35	1.498	-1.191	0.251
	Sin Bupivacaína	2.06	2.015		
16 horas	Bupivacaína	1.29	1.532	-0.913	0.375
	Sin Bupivacaína	1.76	1.888		

20 horas	Bupivacaína	1.00	1.500	-0.891	0.386
	Sin Bupivacaína	1.41	1.698		
24 horas	Bupivacaína	1.12	1.269	-0.793	0.439
	Sin Bupivacaína	1.47	1.772		
48 horas	Bupivacaína	1.29	1.863	0.306	0.764
	Sin Bupivacaína	1.12	1.616		

Fuente Directa.

En cuanto a la comparación de la escala visual reportada por tratamiento y de acuerdo al tiempo se observó que para el grupo tratado con bupivacaína, existe diferencia estadística significativa en la escala visual reportada a las dos horas comparada con la reportada a las 12, 16, 20, 24 y 48 horas. Tabla 6.

Tabla 6. Diferencia de los valores percibidos por los pacientes en sus diferentes horarios de registro con el uso de la bupivacaína.

Horas		Diferencia Promedio	Significancia
2 horas	4 horas	0.059	.922
	6 horas	0.235	.696
	8 horas	-0.059	.922
	12 horas	1.294	.033
	16 horas	1.353	.026
	20 horas	1.647	.007
	24 horas	1.529	.012
	48 horas	1.353	.026

Fuente Directa.

En cuanto a la comparación de la escala visual reportada por tratamiento y de acuerdo al tiempo se observó que para el grupo tratado sin bupivacaína, existe diferencia estadística significativa en la escala visual reportada a las dos horas comparada con la reportada a las 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 y 48 horas. Tabla 7.

Tabla 7. Diferencia de los valores percibidos por los pacientes en sus diferentes horarios de registro sin el uso de la bupivacaína solamente con el tratamiento convencional con un analgésico cada 8 horas sólo en caso de dolor(Ketorolaco).

Horas		Diferencia Promedio	p
2 horas	4 horas	2.118	.005
	6 horas	2.294	.002
	8 horas	2.235	.003
	12 horas	2.882	<.001
	16 horas	3.176	<.001
	20 horas	3.529	<.001

	24 horas	3.471	<.001
	48 horas	3.824	<.001

Fuente Directa

9. Discusión

El control del dolor después de la cirugía de terceros molares es complejo, ya que es una percepción subjetiva del paciente. Sin embargo se ha buscado el uso de diferentes terapias para el manejo del mismo. Siendo así que en el presente estudio se trata de evaluar la eficacia de la bupivacaína para el control del dolor.

En el presente estudio se recolectó información para el uso de la bupivacaína en el manejo del dolor postquirúrgico a la cirugía de terceros molares, aportando datos de importancia para el procedimiento, identificando dolor. Con el uso de una Escala Visual Análoga, se registró tanto el tiempo de duración del procedimiento, como al momento de la aparición del dolor, la posición de los molares, la cantidad de cartuchos de anestesia, con la finalidad de considerar las variables que pudieron afectar el estudio.

El tamaño de muestra del estudio se limitó por el tiempo y por la organización determinada por los criterios de inclusión, exclusión y eliminación del estudio, obteniendo un total de 17 pacientes de los cuales el 64.7% pertenecientes al sexo femenino y 35.3% al sexo masculino con una edad media de 25.88 ± 7.5 años, y la media de edad de los pacientes fue de 25.88 ± 7.5 años, usando la bupivacaína y en el otro lado como control. En contraste con el estudio realizado por Trullenque y Guisado⁷ se seleccionó a 35 pacientes en los cuales el 31.6% fueron de sexo masculino y 68.4% femenino, y la edad media determinada en este estudio fue de 24.47 años. Para Crincoli y cols.¹⁶ se obtuvo un grupo de 42 pacientes como muestra final con un total de 23 pacientes de sexo femenino y 19 de sexo masculino con una edad promedio de 23.5 ± 4 años. En estudios anteriores se obtuvo una proporción poblacional por edad y por sexo de manera similar que en el presente estudio.

En cuanto a la clasificación de los molares, estudios anteriores los clasificaron por la complejidad del procedimiento dando valores del 1 al 3 siendo, 1=fácil, 2=normal, y 3=complicada³⁶. En el presente estudio se clasificó la posición de los molares con respecto a la clasificación propuesta por Pell y Gregory²⁷ observando de manera radiográfica la complejidad estimada de los procedimientos, como también observar la similitud de la posición de los molares tanto del lado derecho

como del lado izquierdo. En cuanto al estudio realizado por Hernández y cols.³⁷, encontramos similitudes en la distribución poblacional respecto a la posición de los terceros molares según Pell y Gregory, observamos que las posiciones más comunes encontradas son 2B, 1B, y 2A con 28.3%, 26.7%, y 25% respectivamente, mientras que en el presente estudio se encontraron 2B , 1A, y 2C con 44.1%, 23.5%, y 11.8% respectivamente

Al hacer la comparación en la duración de los procedimientos con otros estudios previos no se encontraron diferencias, se consideró importante que ambos procedimientos hayan tenido un tiempo promedio semejante, ya que la manipulación de tejidos por un tiempo mayor al promedio se consideraría dentro de un criterio de exclusión con la razón de que a una mayor manipulación pudo causar una reacción inflamatoria mayor, y el dolor aumentaría sobre el área quirúrgica. El tiempo promedio registrado en ambas fases del estudio fueron similares; teniendo así una media de 30.53 ± 13.115 minutos con bupivacaína y 31.59 ± 16.696 minutos sin el uso de la bupivacaína por lo que no se observó una diferencia significativa en el tiempo invertido en ambos procedimientos.

En cuanto a la información registrada por los pacientes en las Escalas Visuales Análogas, se demostró que el uso de la bupivacaína es eficaz para el control del dolor. Sin embargo Trullenque y Guisado⁷, concluyeron que el uso de la bupivacaína, con la finalidad del control de dolor postquirúrgico es ineficiente. Estudios anteriores apoyan el uso del anestésico para el control del dolor^{36, 37, 38, 39}, no se hace mención de Escalas Visuales Análogas para determinar la diferencia entre los tratamientos convencionales y el tratamiento con bupivacaína. Aunque la Escala Visual Análoga es un instrumento bien aceptado para evaluar la intensidad de dolor, su registro es subjetivo Se realizó el estudio con ambas fases en el mismo paciente, para eliminar las diferencias de percepción y dar una comparación más confiable en el registro de las Escalas Visuales Análogas.

En el presente estudio realizado, se encontraron diferencias entre las Escalas Visuales Análogas de ambos tratamientos, sin embargo solamente hubo diferencia durante las primeras 2 horas con respecto a las demás horas.

Se consideró importante el registro de la cantidad de cartuchos de anestesia utilizados al inicio de ambos tratamientos, obteniendo así ninguna diferencia. No se encontró dentro de la revisión de estudios previos, registros de la cantidad de cartuchos de anestesia ni la cantidad de mililitros utilizados. Dentro del presente estudio se consideró importante medir la cantidad de cartuchos para que no hubiera diferencia entre los tratamientos obteniendo así, con bupivacaína una cantidad promedio de cartuchos de anestesia de 2.29 ± 0.588 mientras que la cantidad de cartuchos utilizados durante la fase sin bupivacaína fue de 2.41 ± 0.618 , considerando que cada cartucho de anestesia contiene 1.8ml de medicamento. La cantidad estándar de bupivacaína utilizada dentro del estudio fue de 2ml por paciente, por medio de una jeringa hipodérmica, ya que la única presentación encontrada en México era de frasco ampola.

En cuanto a la comparación de grupos, hubo una diferencia entre el tratamiento convencional y el tratamiento donde se utilizó la bupivacaína en los registros de las Escalas Visuales Análogas, sin embargo llegan a ser iguales a las 8 horas, mientras que estudios anteriores no registraron diferencias significativas en el dolor al usar bupivacaína. En el presente estudio se detectó la disminución del dolor hasta 2 horas, reduciendo el consumo del analgésico de rescate.

El presente estudio logró recolectar datos importantes, los cuales, en previos modelos de estudio no se registraron, considerando que fueron factores que pudieron haber modificado los resultados. De esta manera se disminuyó el sesgo al momento de la recolección de datos y la eliminación de factores variables. Es importante mencionar que el uso de la bupivacaína es efectiva durante las primeras 2 horas, logrando así disminuir la molestia después de la cirugía.

10. Conclusiones

El uso de la bupivacaína es efectiva para el control del dolor sobre el protocolo de terceros molares, logrando disminuir el dolor y el consumo de analgésicos, disminuyendo el abuso de medicamento y evitando efectos adversos en pacientes comprometidos sistémicamente como pacientes alérgicos al consumo de analgésicos potentes como el ketorolaco. Se logró la eficacia con el medicamento durante las primeras 2 horas después de la cirugía. Los resultados obtenidos se pueden aplicar directamente a la práctica clínica para ofrecer mejor control del dolor durante las primeras horas, aunque no se considera una solución, nos ofrece un menor malestar para paciente después de la cirugía.

Radiográficamente la posición de los molares fue similar que en estudios previos, determinados por la misma clasificación. Sin embargo se encontraron diferentes maneras de clasificar la posición de los molares, que no se basaban por la imagen radiográfica sino por la complejidad del procedimiento por eso se considera que la clasificación según Pell y Gregory es más objetiva para al momento de determinar la complejidad del procedimiento. Los datos obtenidos determinan estadísticamente el tamaño de población correspondiente a la complejidad del procedimiento.

La finalidad del estudio, fue el mejorar el manejo del dolor postquirúrgico, se logró mejorar la percepción del dolor a las 2 horas por lo que se sugiere el uso de la bupivacaína en determinados casos ya que dentro de la revisión bibliográfica determina que es un medicamento cardiotoxico. El uso del medicamento en odontología se ve limitado, ya que no existe la presentación en cartuchos de 1.8 ml. para jeringas tipo carpull en venta para México, por lo que el uso de los anestésicos se ve limitado a solamente algunas sales anestésicas. Desde luego se debe de considerar las precauciones necesarias para la aplicación del medicamento.

11.Anexo 1.

Recolección de Datos

Nombre:_____ Edad:_____

Sexo:_____ Teléfono:_____

1er. Medicamento (uso del operador): _____

Posición del molar:_____

Duración Cirugía:_____

Hora de aplicación del medicamento:_____

Cantidad de cartuchos de anestesia: _____

2do. Medicamento (uso del operador):_____

Posición del molar:_____

Duración Cirugía:_____

Hora de aplicación del medicamento:_____

Cantidad de cartuchos de anestesia: _____

PACIENTE F1_____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Durante el estudio se comparará la efectividad de dos medicamentos por lo que es necesario realizar la cirugía de terceros molares inferiores de manera bilateral, esto significa que utilizaremos un medicamento de un lado, y del otro lado, el experimental, de manera aleatoria se utilizara el medicamento ya sea el experimental o el estándar primero y en la segunda cita, el correspondiente. Se administrara de manera en que usted no se percate que medicamento estamos usando.

Así usted registrara la hora especifica a la aparición del dolor, donde deberá tomar su medicamento recetado para el dolor, también deberá de registrar cuantas tabletas o pastillas tomó durante cierto transcurso de tipo.

1. Marcar con una X la cantidad de dolor referida siendo 0 Dolor Ausente y 10 el Peor Dolor Existente, y en las líneas de abajo describir la experiencia de dolor si es que existiera y la comodidad o molestia, también los síntomas, como mareo, dolor de cabeza, dolor de oído, taquicardia, dificultad al respirar, etc.

Hora de aparición del dolor (Aquí marcara la hora en que empieza a sentir dolor):_____

2 horas.

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____ Tablet
tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

4 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____

Tabletas: tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

6 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____

Tabletas: tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

8 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____

Tabletas: tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

12 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____

Tabletas: tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

16 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____

Tabletas: tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

20 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____

Tabletas: tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

24 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____

Tabletas: tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

48 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____

Tabletas: tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

PACIENTE F2_____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Durante el estudio se comparará la efectividad de dos medicamentos por lo que es necesario realizar la cirugía de terceros molares inferiores de manera bilateral, esto significa que utilizaremos un medicamento de un lado, y del otro lado, el experimental, de manera aleatoria se utilizara el medicamento ya sea el experimental o el estándar primero y en la segunda cita, el correspondiente. Se administrara de manera en que usted no se percate que medicamento estamos usando.

Así usted registrara la hora especifica a la aparición del dolor, donde deberá tomar su medicamento recetado para el dolor, también deberá de registrar cuantas tabletas o pastillas tomó durante cierto transcurso de tipo.

1. Marcar con una X la cantidad de dolor referida siendo 0 Dolor Ausente y 10 el Peor Dolor Existente, y en las líneas de abajo describir la experiencia de dolor si es que existiera y la comodidad o molestia, también los síntomas, como mareo, dolor de cabeza, dolor de oído, taquicardia, dificultad al respirar, etc.

Hora de aparición del dolor (Aquí marcara la hora en que empieza a sentir dolor):_____

2 horas.

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____ Tablet
tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

4 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____ Tabletas
tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha
consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

6 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____ Tabletas
tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha
consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

8 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____ Tabletas
tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha
consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

12 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____ Tabletas
tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha
consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

16 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____ Tabletas
tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha
consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

20 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____ Tabletas
tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha
consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

24 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____ Tabletas
tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha
consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

48 horas

Hora(Escriba la hora a la que tomó su medicamento):_____ Tabletas
tomadas(Escriba cuántas tabletas del medicamento recomendado ha
consumido):_____



Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo Dolor

12. Anexo 2.

Consentimiento Informado para el Estudio Comparativo del uso de Lidocaína con Epinefrina contra el uso de Lidocaína con Epinefrina complementado con Bupivacaína en la Cirugía de Terceros Molares Inferiores.

Facultad de Odontología UNAM

Investigadores responsables: Ricardo Gutiérrez Martínez y Dr. Ricardo Michigan Ito Medina.

Nombre del Paciente: _____

Edad: _____

Estimado(a) señor(a):

Se le invita a participar un estudio de investigación médica-científica. Antes de decidir si participará o no debe de conocer de que tratará, por lo que se explicará cada uno de los puntos que es necesario que conozca.

A esto se le llama consentimiento informado, siéntase con la absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que ayude a aclarar sus dudas acerca del estudio.

Cuando ya haya comprendido de que trata el estudio, debe decidir si participará o no; en caso de que acepte el estudio firmará este consentimiento informado, del cual se le entregará una copia firmada y con fecha.

1. ¿Porqué hacer el estudio? El dolor es una experiencia incómoda y desagradable para los pacientes, en este estudio lo que se busca es una alternativa para el control del dolor después de la cirugía de terceros molares, contribuyendo así al consumir menor cantidad de medicamento específico para tratarlo. Ya que en estudios anteriores se ha demostrado que el uso en procedimientos mayores, del medicamento experimental reduce el consumo de medicamentos para el dolor y da más comodidad al paciente en su recuperación. En un futuro los pacientes se verán beneficiados por el conocimiento aportado por el estudio en la cirugía de terceros molares.

2. ¿Cuál es el objetivo del estudio? El propósito del estudio es comparar dos tratamientos para el control del dolor y con esto mejorar la recuperación con una menor sensación de dolor.

3. ¿Cuál es el beneficio del estudio? El uso del medicamento utilizado provee un efecto que puede disminuir el dolor después de la cirugía de terceros molares, y así disminuir el consumo de medicamentos como analgésicos.

En estudios anteriores se ha demostrado que el uso después de la cirugía de este medicamento en procedimientos mayores, ha sido efectiva dando como resultado una mayor comodidad al paciente y reduciendo el consumo de medicamento para el control del dolor.

4. En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, antecedentes familiares, padecimiento actual, de esta forma se tendrá su historia clínica médica completa.

5. Riesgos.

Existe el reporte que el uso de medicamento puede afectar al corazón si se administra más de las dosis recomendadas. Por lo que en el estudio no usaremos más de las dosis recomendadas

6. Aclaraciones.

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, - aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

7. Carta de Consentimiento Informado.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del paciente

Fecha

Nombre y firma del testigo

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr.(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

13. Referencias bibliográficas.

1. Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell Gray anatomía para estudiantes 2a ed. Madrid ; México : Elsevier, c2010
2. Linda Wilson-Pauwels, Elizabeth J. Akesson, Patricia A. Nervios craneanos 2da reimpresión de 1ª Edición Buenos Aires : Mexico : Médica Panamericana, 1991
3. Guyton, Arthur C., Tratado de fisiología médica 11a ed. Madrid : Elsevier, c2006
4. Ganong, William Francis Barrett, Kim E., México, D.F. : McGraw-Hill Interamericana, c2010
5. Kumar, Vinay, Abbas, Abul K., Fausto, Nelson Mitchell, Richard N. Robbins Patología Humana 8a ed. Barcelona : Elsevier España, c2008
6. Susan B. Masters, Anthony J. Trevor ; traducción Martha Elena Araiza Martínez Farmacología básica y clínica 11 ed. México, D.F. : McGraw-Hill Interamericana, c2010
7. Trullenque-Eriksson A, Guisado-Moya B. Comparative study of two local anesthetics in the surgical extraction of mandibular third molars: bupivacaine and articaine. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011 May 1;16(3):e390-6.
8. Ruetsch YA, Böni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. Curr Top Med Chem. 2001 Aug;1(3):175-82.
9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
10. Lorenzo-Velázquez, B. Lorenzo Fernandez, Pedro, Farmacología básica y clínica 18a. ed. Madrid ; México : Médica Panamericana, 2008
11. Hyrkäs T, Ylipaavalniemi P, Oikarinen VJ, Paakkari I. Effective postoperative pain prevention through administration of bupivacaine and diclofenac. Anesth Prog. 1994;41(1):6-10.
12. Chapman PJ, Ganendran A. Prolonged analgesia following preoperative bupivacaine neural blockade for oral surgery performed under general anesthesia. J Oral Maxillofac Surg 1987; 45 233-235.

13. Bouloux GF, Punnia-Moorthy A. Bupivacaine versus lidocaine for third molar surgery: a double-blind, randomized, crossover study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999 May;57(5):510-4; discussion 515.
14. Wahl MJ, Schmitt MM, Overton DA, Gordon MK. Injection pain of bupivacaine with epinephrine vs. prilocaine plain. *J Am Dent Assoc.* 2002 Dec;133(12):1652-6.
15. Volpato MC, Ranali J, Ramacciato JC, de Oliveira PC, Ambrosano GM, Groppo FC. Anesthetic efficacy of bupivacaine solutions in inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog.* 2005 Winter;52(4):132-5.
16. Crincoli V, Di Bisceglie MB, Massaro M, Giuliani R, Favia G, Brienza N. Postoperative pain relief after surgical removal of impacted third molars: a single-blind, randomized, controlled study to compare levobupivacaine and mepivacaine. *J Orofac Pain.* 2009 Fall;23(4):325-9.
17. Marković AB, Todorović L. Postoperative analgesia after lower third molar surgery: contribution of the use of long-acting local anesthetics, low-power laser, and diclofenac. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Nov;102(5):e4-8. Epub 2006 Aug 10.
18. Malamed SF. *Handbook of local anesthesia.* 4th ed. St Louis: Mosby; 1997 p. 241.
19. Gross R, McCartney M, Reader A, Beck M. A prospective, randomized, double-blind comparison of bupivacaine and lidocaine for maxillary infiltrations. *J Endod.* 2007 Sep;33(9):1021-4.
20. H.P. Rang, M. M. Dale J.M. Ritter R.J. *Flower Farmacología* 6^a ed. Barcelona ; México : Elsevier, 2008
21. John A. Yagiela, Enid A. Neidle, Frank J. Dowd, *Pharmacology and therapeutics for dentistry* St. Louis : Mosby, 1998 p. 290
22. Ong KS, Tan JM. Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Apr;33(3):274-8.

23. Ong KS, Seymour RA, Chen FG, Ho VC. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Dec;33(8):771-6.
24. Grant GM, Mehlisch DR. Intranasal ketorolac for pain secondary to third molar impaction surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 May;68(5):1025-31. Epub 2010 Mar 5.
25. Aggarwal V, Singla M, Rizvi A, Miglani S. Comparative evaluation of local infiltration of articaine, articaine plus ketorolac, and dexamethasone on anesthetic efficacy of inferior alveolar nerve block with lidocaine in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2011 Apr;37(4):445-9.
26. Al-Hezaimi K, Al-Askar M, Selamhe Z, Fu JH, Alsarra IA, Wang HL. Evaluation of novel adhesive film containing ketorolac for post-surgery pain control: a safety and efficacy study. *J Periodontol.* 2011 Jul;82(7):963-8. Epub 2010 Dec 7.
27. Navarro Vila, Carlos, coordinadores, Fernando García Marín, Santiago Ochandiano Caicoya *Cirugía oral 1 Ed.* Madrid : Arán, c2008
28. Oka S, Shimamoto C, Kyoda N, Misaki T. Comparison of lidocaine with and without bupivacaine for local dental anesthesia. *Anesth Prog.* 1997 Summer;44(3):83-6.
29. Sajedi P, Yaraghi A, Zadeh MT. Comparison of pre- vs. post-incisional caudal bupivacaine for postoperative analgesia in unilateral pediatric herniorrhaphy: A double-blind randomized clinical trial. *Saudi Journal of Anesthesia.* Vol. 5, Issue 2, April-June 2011.
30. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley Lisa S. Donohoe, Marion E. Moore *Anatomía con orientación clínica 4 ed.* Buenos Aires : Médica Panamericana, 2002
31. Mario A. Isiordia-Espinoza, Amaury J. Pozos-Guillén , Ricardo Martínez-Rider, Jorge E. Herrera-Abarca 4, José Pérez-Urizar Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011 Sep 1;16 (6):e776-80.

32. Kumar R, Rao SN. Local anaesthetic for minor oral surgical procedures. Review. Indian J Dent Res. 2000;11:163-6.
33. Chapman PJ, Macleod AW. A clinical study of bupivacaine for mandibular anesthesia in oral surgery. Anesth Prog. 1985;32:69-72.
34. Fernandez C, Reader A, Beck M, Nusstein J. A prospective, randomized, double-blind comparison of bupivacaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. J Endod. 2005;31:499-503.
35. Nayyar MS, Yates C. Bupivacaine as pre-emptive analgesia in third molar surgery: Randomised controlled trial. Br J Oral Maxillo-fac Surg. 2006;44:501-3.
36. Gregorio LV, Giglio FP, Sakai VT, Modena KC, A comparison of the clinical anesthetic efficacy of 4% articaine and 0.5% bupivacaine (both with 1:200,000 epinephrine) for lower third molar removal. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 Jul;106(1):19-28. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.11.024. Epub 2008 Apr 16.
37. Hernández Suárez, MA Manejo de extracciones de terceros molares con y sin sutura, evaluación en 30 pacientes operados en el diplomado de Cirugía Bucal para el Odontólogo de Práctica General FO UNAM 2010.