

12. Gobel S, Binck JM. Degenerative changes in primary axons and in neurons in nucleus caudalis following tooth pulp extirpation in the cat. *Brain Res* 1977; 132: 347-54.

13. Bouquot RJ, LaMarche MG. Ischemic osteonecrosis under fixed partial denture pontics. Radiographic and microscopic features in 38 patients with chronic pain. *J Prosthet Dent* 1999; 81: 148-52.

14. Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, y cols. Thrombophilia, hypofibrinolysis and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg* 1996; 81: 557.

15. Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, Tracy T, et al. Preliminary pilot study of the treatment of thrombophilia and hyposibrinolysis and the amelioration of the pain of osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg* 1998; 85: 64.

16. Bouquot JE, McMahon RE. Neuropathic pain in maxillofacial osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 1003-20.

17. Zuniga JR. Challenging the neuralgia-inducing cavitional osteonecrosis concept. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 1021-8.

## S3.3 Presente y futuro de la terapia analgésica en el dolor orofacial

### *S3.3 Present and future of analgesic therapy in orofacial pain*

Prof. Morcillo E

*Universidad de Valencia. Valencia. España.*

El dolor es un problema frecuente en el ámbito del ejercicio profesional de la odontología. Resulta importante, pero excede los límites de esta presentación, diferenciar entre los distintos tipos de dolor orofacial, a los que corresponderán asimismo distintos enfoques terapéuticos (1). No se debe perder nunca la perspectiva de la importancia del tratamiento etiológico, y por tanto, la analgesia farmacológica representa un abordaje sintomático al que puede recurrirse cuando sea necesario. También debe recordarse la existencia de analgesias no farmacológicas.

Al igual que no se pretende explicitar los tratamientos farmacológicos específicos de los distintos procesos productores de dolor orofacial, tampoco puede realizarse un estudio detallado de los distintos tipos de analgésicos, ni de los factores y criterios que deben seguirse en la selección clínica de los analgésicos. Todos estos aspectos se encuentran accesibles en diversas publicaciones (1, 2). Se pretende realizar aquí una sucinta mención de la situación presente del uso de analgésicos (no se incluyen los anestésicos locales, ni tampoco los fármacos coadyuvantes –como los antidepresivos, o los relajantes musculares–, o específicamente activos, v.g. carbamacepina), y de algunas perspectivas de futuro en analgesia farmacológica.

#### **Analgésicos opioides y no opioides**

El analgésico más habitual en el paciente ambulatorio odontológico es del tipo no-opioide, en concreto los denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), cuyo espectro limitado de actividad analgésica incluye claramente el dolor dental y orofacial, que tiene una base inflamatoria bien definida en la mayoría de las ocasiones. Si consultamos un listado de los fármacos más vendidos en el mercado español en millones de unidades, veremos el claro predominio de AINEs como paracetamol, ácido acetilsalicílico, y metamizol. Este grupo farmacológico está compuesto de una amplia variedad de productos. Aconsejamos al profesional la utilización y consulta del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas actualizado anualmente por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Seguindo las recomendaciones genéricas de la OMS, en el tratamiento del dolor agudo odontológico de intensidad leve a moderada serían utilizables AINEs disponibles como especialidades farmacéuticas publicitarias (ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno), o bien accesibles mediante prescripción (metamizol, naproxeno, ácido mefenámico, ketorolaco, ketoprofeno, y diclofenaco, entre otros). Es difícil establecer una preferencia de alguno de estos fármacos sobre otros ya que todos han demostrado una actividad analgésica similar a las dosis habituales, aunque con algunas diferencias. Las características del paciente pueden priorizar a determinados AINEs, v.g.

paracetamol en pacientes con ulcus gastroduodenal. Es conveniente adquirir experiencia clínica con alguno(s) de estos fármacos y comprobar siempre que el dolor a tratar está comprendido explícita o implícitamente en las indicaciones legalmente establecidas o condiciones de uso autorizadas. Las combinaciones de AINEs (v.g. ácido acetilsalicílico mas paracetamol) no aumentan el 'techo' analgésico de esta clase farmacológica.

En el dolor moderado a intenso resulta necesario superar el 'techo' analgésico de los AINEs mediante la adición de un analgésico opiáceo (es clásica la combinación ácido acetilsalicílico o paracetamol con codeína, pero existen otras también válidas). En el dolor intenso, la analgesia efectiva sólo puede lograrse mediante la utilización sistémica de opiáceos como morfina, metadona, petidina o buprenorfina, aunque esta es afortunadamente una situación infrecuente en la práctica odontológica. Se encuentra poco desarrollado la utilización local de morfínicos (3) o el uso de opiáceos por vías como la intranasal (4) en el tratamiento del dolor dental postoperatorio.

#### **Inhibidores selectivos COX-2**

El mecanismo de acción de los AINEs es atribuido a la inhibición enzimática de la ciclooxigenasa (COX) bloqueándose así la síntesis tisular de prostanoïdes. En la actualidad se ha establecido la existencia de dos isoformas de COX denominadas COX-1 y COX-2, con propiedades catalíticas similares pero estructuralmente distintas ya que la homología en aminoácidos sólo es aproximadamente del 60%. La COX-1 es considerada la enzima constitutiva, de expresión ubicua e implicada en la regulación autoparacrina fisiológica. Por el contrario, COX-2 es una enzima cuya expresión está restringida en condiciones basales a ciertos tejidos (v.g., cerebro), pero que resulta inducible en situaciones de estrés como la inflamación tisular. De esta situación cabría deducir que la inhibición COX-2 es la relevante terapéuticamente, mientras la COX-1 estaría vinculada a los conocidos efectos adversos de los AINEs actualmente utilizados en clínica, la mayoría de los cuales son inhibidores mixtos COX-1/COX-2. Este objetivo ha sido el motor de la búsqueda de inhibidores selectivos COX-2 como mejores analgésicos y antiinflamatorios.

Además un estudio experimental reciente (5) ha demostrado que la COX-2 está implicada en la respuesta al dolor en SNC conocida como 'sensibilización central' tras una inflamación por lesión tisular en tejido periférico. Esta respuesta se debe a la inducción de COX-2 y subsiguiente aumento de PGE<sub>2</sub> via IL-1β. La inhibición de COX-2 en SNC coopera en el efecto analgésico, o quizá mejor anti-hiperalgésico, de estos fármacos.

En el mercado español se encuentran en este momento accesibles dos fármacos en esta categoría, el rofecoxib y el celecoxib (otros fármacos como parecoxib están pendientes de aprobación), pero su uso en la terapéutica del dolor dental no está aún formalmente autorizada y la única indicación establecida es el tratamiento de la artrosis y artritis reumatoide. La actividad analgésica de inhibidores COX-2 ha sido investigada en pacientes tras cirugía dental mediante ensayos clínicos controlados, doble ciego, con enmascaramiento, que demuestran una actividad analgésica para rofecoxib (50 mg) similar a la de ibuprofeno (400 mg) pero con mayor duración de acción (~9 horas) y una buena tolerancia, actividad analgésica que también se ha demostrado para celecoxib (200 mg) (6-9).

Aunque en una revisión reciente se confirma que la gastrolesividad de rofecoxib fue menor que la de AINEs no selectivos (10), este tema será sin duda objeto de debate y estudios adicionales.

### Otras perspectivas de futuro

Existe una diversidad de nuevas posibilidades farmacológicas en el tratamiento del dolor. Entre los mecanismos asequibles estarían el bloqueo de canales de calcio neuronales, el antagonismo del receptor NMDA, y el agonismo de receptores endógenos de cannabinoides. La sustancia P es un neuropeptido presente en fibras nerviosas aferentes nociceptivas cuya expresión aumenta tras inflamación periférica en tejido pulpar humano (11), razón por la que los antagonistas de receptores para sustancia P podrían tener un papel como analgésicos en dolor odontogénico. Otra alternativa sería la utilización de agonistas nicotínicos como la epibatidina, para lograr un efecto anti-hiperalgésico que se ha demostrado en modelos animales de dolor facial (12). La reciente descripción de los receptores opioides N/OFQ abre posibilidades de descubrimiento de nuevos analgésicos de este tipo.

Se ha identificado recientemente a los receptores para ATP del subtipo P2X3 de terminaciones nerviosas aferentes nociceptivas como una nueva diana terapéutica en analgesia (13). Dado que estos receptores P2X3 se encuentran en pulpa dental humana, en el plexo subodontoblastico de Raschkow, y en el área odontoblastica. (14), es posible que esta nueva categoría farmacológica sea relevante en el tratamiento del dolor dental.

### Referencias Bibliográficas

- Peñarrocha M, editor. Dolor orofacial. Etiología, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Masson SA, 1997.
- Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 4ª ed.. Glenview: American Pain Society, 1999.
- Likar R, Koppert W, Blatnig H, Chiari F, Sittl R, Stein C, et al. Efficacy of peripheral morphine analgesia in inflamed, non-inflamed and perineural tissue of dental surgery patients. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 330-7.
- Desjardins PJ, Norris LH, Cooper SA, Reynolds DC. Analgesic efficacy of intranasal butorphanol (Stadol NS) in the treatment of pain after dental impaction surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58 (10, Suppl 2): 19-26.
- Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S et al. Interleukin-1b-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001; 410: 471-5.
- Ehrich EW, Dallo B, De Lepeleire I, Van Hecken A, Riendeau D, Yuan W et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 336-47.
- Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 1999; 21: 1653-63.
- Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clin Ther* 1999; 21: 943-53.
- Morrison BW, Fricke J, Brown J, Yuan W, Kotey P, Mehlisch D. The optimal analgesic dose of rofecoxib: overview of six randomized controlled trials. *J Am Dental Assoc* 2000; 131: 1729-37.
- Hawkey CJ, Jackson L, Harper SE, Simon TJ, Mortensen E, Lines CR. Review article: the gastrointestinal safety profile of rofecoxib, a highly selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1-9.
- Rodd HD, Boissonade FM. Substance P expression in human tooth pulp in relation to caries and pain experience. *Eur J Oral Sci* 2000; 108: 467-74.
- Gilbert SD, Clark TM, Flores CM. Antihyperalgesic activity of epibatidina in the formalin model of facial pain. *Pain* 2001; 89: 159-65.
- Burnstock G. Purine-mediated signalling in pain and visceral perception. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 182-8.
- Alavi AM, Ubyak GR, Burnstock G. Immunohistochemical evidence for ATP receptors in human dental pulp. *J Dent Res* 2001; 80: 476-83.

## S3.4 Manejo terapéutico del síndrome de boca ardiente

### S3.4 Treatment of burning mouth syndrome

Prof. Lamey PJ

Universidad de Belfast. Irlanda del Norte

El síndrome de boca ardiente (SBA) es un síndrome común que afecta principalmente a mujeres de mediana a avanzada edad (1). También afecta a varones pertenecientes a un grupo de edad similar y el ratio mujer-varón varía dependiendo de la localización afectada. Generalmente en el SBA la proporción mujer: varón es de 7:1, pero cuando está afectadas determinadas zonas como por ejemplo los labios es de 12:1 (2). Dentro de la boca la lengua es el lugar donde más comúnmente aparece y el quemazón es normalmente simétrico y bilateral. Los pacientes pueden presentar también quemazón en otras partes del cuerpo como por ejemplo la vulva (3). Por definición en el SBA los lugares afectados aparecen clínicamente normales. Existen tres patrones reconocidos de quemazón y estos tipos

varían en el pronóstico resultante y también, en cierta medida, en su etiología (4).

En 1996 revisé los factores etiológicos implicados en el SBA (5). Estos son múltiples y variados e incluyen deficiencias hemáticas, deficiencias en las vitaminas del grupo B, diabetes mellitus del adulto no diagnosticada, actividad parafuncional, factores psicológicos, mal diseño protésico, alergias, ciertos medicamentos, cancerofobia, reducción funcional de las glándulas salivales e infección oral subclínica por *Candida*. Hasta la fecha solo un estudio ha controlado todos estos factores tratando de aclarar la importancia relativa de cada uno de ellos (6). Esto es importante ya que la mayoría de la bibliografía sobre el SBA tiende a concentrarse en un aspecto de la condición e ignora los otros factores,