



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

**“VALORACIÓN CLÍNICA DEL EFECTO
ANTIINFLAMATORIO DE LOS
GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES
SOMETIDOS A CIRUGÍA DE TERCEROS
MOLARES INFERIORES”**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

Previa a la obtención del título de:

ODONTÓLOGO

AUTOR:

CARLOS HANS SALAZAR MINDA

DIRECTOR ACADÉMICO:

DR. MARCOS SÁNCHEZ

Guayaquil-Ecuador

2011-2012

AGRADECIMIENTO

Agradezco en primer lugar a Jehová Dios quien es fuente de la sabiduría y conocimiento, por la salud y la vida que me ha dispensado para desarrollar este proyecto.

A mi madre, la Mg. Mae Ivonne Minda Maldonado ya que ella ha sido un pilar fundamental en mi formación profesional.

A dos grandes Cirujanos Maxilofaciales que han dejado mella en mi vida estudiantil, la Dra. Narda Aguilera y el Dr. Juan Carlos Sánchez. Valorando su dedicación y paciencia a verter sus conocimientos en mí.

Al Dr. Marcos Sánchez que estuvo presto para guiarme en la realización de este proyecto.

A todos los pacientes que colaboraron y que confiaron en mi para poder llevar a cabo sus intervenciones y por ende este proyecto

DEDICATORIA

A mi madre
A mi hermana
A mis amigos

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.1.3 JUSTIFICACIÓN	3
1.2 OBJETIVOS.....	4
1.2.1 OBJETIVO GENERAL.....	4
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
1.3 HIPÓTESIS	4
1.4 VARIABLES	5
2. MARCO TEÓRICO.....	6
2.1 CAPÍTULO I: ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES).....	6
2.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN	7
2.1.2 CONSIDERACIONES GENERALES.....	17
2.1.3 INDICACIONES	19
2.1.4 EFECTOS ADVERSOS	20
2.1.5 INTERACCIONES.....	23
2.1.6 INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2	26
2.2 CAPÍTULO II: CORTICOSTEROIDES.....	28
2.2.1 METABOLISMO DE LOS CORTICOSTEROIDES	29
2.2.2 ACCIONES FISIOLÓGICAS Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES.....	33
2.2.3 RESPUESTAS INFLAMATORIAS E INMUNES	40
2.2.4 USO CONTINUO DE DOSIS SUPRAFISIOLÓGICAS	44
2.2.5 ABSORCIÓN, TRANSPORTE, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN.....	48
2.2.6 PRECAUCIONES	50
2.2.7 INTERACCIONES DE LOS GLUCOCORTICOIDES.....	52
2.3 CAPÍTULO III: INFLAMACIÓN.....	61
2.3.1 INFLAMACIÓN AGUDA	62
2.3.2 MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN.....	75
2.3.3 EVOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN AGUDA.....	91
3. MATERIALES Y MÉTODOS	93
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	93
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	93
3.2.1 POBLACIÓN.....	93

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

3.2.2 MUESTRA	94
3.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	94
3.2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	94
3.3 RECURSOS NECESARIOS	93
3.3.1 RECURSOS HUMANOS.....	95
3.3.2 RECURSOS FÍSICOS	95
3.3.3 MATERILES Y EQUIPOS	95
3.4 MÉTODO	97
4. RESULTADOS	98
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	151
6. BIBLIOGRAFÍA.....	153

RESUMEN

La eliminación quirúrgica de los terceros molares ocasiona considerable dolor, edema y disfunción. Para minimizar las manifestaciones clínicas del trauma quirúrgico se bloquea la inflamación aguda. Los corticosteroides han sido sugeridos para la reducción del edema posterior a procedimientos quirúrgicos, incluyendo la remoción de los terceros molares. Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar un glucocorticoide como lo es la dexametasona administrada vía endovenosa inmediatamente después de la intervención y el ketorolaco 60mg de la misma manera con posterior medicación de ibuprofeno para ambos casos para el control de la inflamación debida a la cirugía de los terceros molares. Métodos: Se llevaron a cabo 40 intervenciones para extraer terceros molares inferiores para poder establecer dos grupos, de tal manera que se administraron 20 dosis de dexametasona y 20 dosis de ketorolaco vía endovenosa. El efecto antiinflamatorio del tratamiento fue evaluado midiendo la distancia que existe entre el ángulo externo del ojo y el ángulo de la mandíbula y entre el tragus y el ala de la nariz antes, tres días y siete días después de la intervención, notándose la expansión o no de estas proporciones. Mientras que el dolor fue evaluado mediante la Escala Visual Análoga. Resultados: Los resultados obtenidos demostraron la superioridad de la terapia con dexametasona para el control del edema postoperatorio.

Palabras clave: AINES, corticosteroides, inflamación

1.-INTRODUCCIÓN

La extracción de los terceros molares mandibulares es uno de los actos quirúrgicos que con cierta frecuencia realizan los odontólogos medio, y el postoperatorio es un factor que interfiere en las actividades cotidianas de los pacientes.

El desarrollo postoperatorio del procedimiento quirúrgico de los terceros molares mandibulares cursa con un proceso inflamatorio (edema, trismus y dolor) que va obligar a los pacientes que son sometidos a esta cirugía a interrumpir sus actividades diarias por lo menos por 3 a 5 días. Para algunas personas esto les va a traer ciertos problemas ya que en sus labores cotidianas necesitan moverse con libertad y no tener limitaciones de ninguna naturaleza.

La Dexametasona administrada en las extracciones de los terceros molares mandibulares refiere un menor edema, trismus y dolor.

Algunos clínicos e investigadores refieren un menor edema y trismus post-quirúrgico empleando Dexametasona intramuscular antes de la cirugía, otros empleando Dexametasona intramuscular en el masetero terminada la cirugía, además de otros autores que emplean Dexametasona intramuscular antes de la cirugía y

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Dexametasona intramuscular en el masetero después de la cirugía. La Dexametasona no sólo está relacionada con una menor inflamación postoperatoria sino que también algunos autores sugieren que reduce el tiempo de la cicatrización de heridas e inhibe selectivamente la ciclooxigenasa 2.

El propósito de este trabajo de investigación es determinar que la administración de Dexametasona provoca una mejor respuesta antiinflamatoria,.

La disminución del proceso inflamatorio postcirugía de terceros molares mandibulares por el empleo de la Dexametasona redundará en beneficio de los pacientes quienes cursarán con un postoperatorio con menores complicaciones inflamatorias y con un menor tiempo de recuperación.

1.1.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La reacción postoperatoria a la extracción de terceros molares inferiores es muy variable, presentándose en mayor o menor medida dolor, inflamación de los tejidos circundantes al lecho quirúrgico y trismus, incluso algunos investigadores han evidenciado aumento de temperatura en décimas durante varios días.

Las molestias postoperatorias se pueden deber a múltiples causas, un mayor despegamiento mucoperióstico, una ostectomía muy amplia, una técnica quirúrgica inadecuada y traumática, un tratamiento farmacológico previo insuficiente y otras causas que darán como resultado un postoperatorio más tormentoso a las personas postextracción de terceras molares inferiores.

Por lo general, se produce un grado variable de inflamación de la zona maseterina y submaxilar, esta inflamación aumenta durante las primeras 24 - 72 horas del

postoperatorio. Para minimizar esta inflamación, es aconsejable que el paciente se aplique una bolsa de hielo, durante las 6 a 8 horas siguientes a la intervención, y a intervalos de 20 a 30 minutos. Esta tumefacción dificulta la apertura de la boca y altera la deglución. El trismo es consecuencia de la irritación y el espasmo de los músculos masticadores por la inflamación y el trauma quirúrgicos.

1.1.2.-JUSTIFICACIÓN

- Empleo con poca frecuencia de los glucocorticoides en Odontología
- No existe un consenso de cual debería ser la mejor forma de administración de los corticoides en cirugías orales, por cuánto tiempo debería administrarse el corticoide, cuál debería ser la vía de elección si la vía parenteral o vía parenteral más la vía oral, y que dosis de corticoide va provocar un menor proceso inflamatorio.
- El empleo de glucocorticoides beneficiará directamente a los pacientes con un postoperatorio con menos complicaciones, por ser los glucocorticoides potentes antiinflamatorios.

1.2.-OBJETIVOS

1.2.1.-OBJETIVO GENERAL

- Determinar si la dexametasona aplicada intravenosa postextracción de terceros molares mandibulares está relacionada con menores signos de inflamación.

1.2.2.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el efecto antiinflamatorio de la Dexametasona aplicada en pacientes previa a la extracción de terceros molares inferiores.
2. Determinar el efecto antiinflamatorio de la administración de AINES en pacientes sometidos a extracción de terceros molares inferiores.
3. Comparar los resultados y establecer diferencias

1.3.- HIPÓTESIS

La Dexametasona - Glucocorticoide administrada vía intravenosa inmediatamente después a la extracción de terceros molares inferiores disminuye en mayor grado la inflamación postextracción.

1.4.- VARIABLES

- Edad
- Sexo
- Uso de GLUCOCORTICOIDES
- Uso de AINES

2.-MARCO TEÓRICO

2.1.-CAPÍTULO I

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES)

En la actualidad los antiinflamatorios no esteroideos son la piedra angular en el tratamiento de numerosas condiciones convirtiéndose en el grupo terapéutico más utilizado alrededor del mundo. Solamente en Estados Unidos se generan cerca de 70 millones de prescripciones anualmente, hecho atribuible a su importante papel como agentes, analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios.7-23

Los fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos de esta categoría incluyen muchos compuestos que en general no tienen relación química entre ellos (aunque la mayoría son ácidos orgánicos) pero comparten algunas actividades terapéuticas y efectos secundarios.7-23

Administrados en dosis únicas o como terapia a corto plazo proveen adecuada analgesia en la reducción del dolor leve a moderado. El efecto antiinflamatorio se refleja de varios días hasta dos semanas, sin embargo, la combinación de ambos efectos hacen a estos fármacos particularmente útiles en el alivio sintomático del dolor y/o inflamación de de desórdenes musculoesqueléticos y de las articulaciones.4

2.1.1.-MECANISMO DE ACCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroides inhiben la actividad de la enzima ciclo-oxigenasa (COX), resultando en la disminución de la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. La disminución en la síntesis de prostaglandinas y su importancia en la producción del dolor, inflamación y fiebre y su actividad en diferentes tejidos es la responsable de la mayoría de los efectos terapéuticos (y adversos) de los AINES.11-31

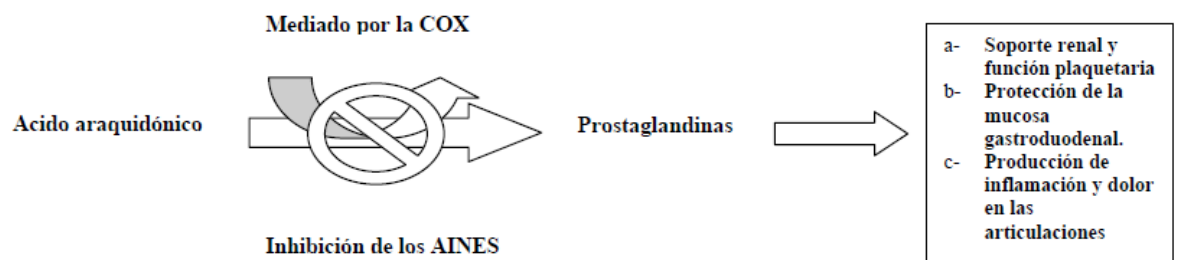


Figura 1. Mecanismo de acción de los AINES

Fuente: Huang, S. Rheumatology. Basics of therapy. CMAJ. 2000

Mientras que la COX-1 tiene características de enzima constitutiva y su actividad tiene que ver con la participación de las prostaglandinas y los tromboxanos en el control de funciones fisiológicas, la COX-2 tiene características de enzima inducible en determinadas células bajo circunstancias patológicas por el concurso de diversas citoquinas y mediadores de la inflamación COX-2 las cuales se encuentran mayormente en tejido dañado o inflamado.11-23

El detalle de las acciones es el siguiente:

- Efecto analgésico: Bloquea la generación del impulso del dolor, vía periférica, ocasionada por la reducción de prostaglandinas y posiblemente la

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

inhibición de la síntesis o acciones de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor a través de estimulación química o mecánica.

- Efecto antiinflamatorio: Se cree que pueden actuar periféricamente en el tejido inflamado, probablemente reduciendo la actividad de las prostaglandinas en estos sitios y la síntesis y/o acciones de otros mediadores locales de la respuesta inflamatoria como sería la migración leucocitaria, inhibición de la liberación o acción de las enzimas lisosomales y acciones en otros procesos celulares e inmunológicos en tejido conectivo y mesenquimatoso.23-31
- Efecto antipirético: Es probable que actúe en el centro regulador de la temperatura a nivel hipotalámico para producir vasodilatación periférica, resultando en incremento del flujo sanguíneo a través de la piel, enrojecimiento y pérdida de calor. La acción central probablemente envuelve la reducción de la actividad de las prostaglandinas en el hipotálamo.11-31-23
- Efecto antirreumático y antigotoso: Actúa por mecanismos analgésicos y antiinflamatorios, en las articulaciones las prostaglandinas inducen y prolongan la inflamación debido a vasodilatación permitiendo el influjo tanto de células como de mediadores del proceso inflamatorio.11-23-31
- Efecto antidismenorreico: Inhibe la síntesis y la actividad de las prostaglandinas responsables del dolor y otros síntomas de dismenorrea primaria. Disminuye la contractibilidad y presión uterina, incrementa la perfusión uterina y alivia tanto el dolor isquémico como el espasmódico. También puede aliviar síntomas extrauterinos como dolor de cabeza, náuseas y vómitos.11-31-23
- Profilaxis y suspensión del dolor de cabeza vascular: La acción analgésica está mayormente involucrada, a su vez, la reducción en la actividad de las prostaglandinas incide directamente en la prevención o el alivio de cierto tipo de dolores de cabeza causados por vasodilatación o constricción a nivel cerebral inducida por estas sustancias.11-31-23

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

- Otras acciones:

La mayoría de los AINES inhiben la agregación plaquetaria, sin embargo, su efecto antiplaquetario es reversible excepto para la aspirina. En sujetos sanos, la ingestión de aspirina prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto se debe a la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria, por tanto, menor formación de TXA₂ (efecto antiagregante plaquetario). La recuperación de la función plaquetaria se da luego de un día después de discontinuar el diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina o sulindaco, 2 días luego de discontinuar el tolmentín. 4 días con el naproxeno y 2 semanas con aquellos agentes de liberación lenta como lo son oxaprozin y piroxicam. 12-28

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

CUADRO I- Comparación de algunos fármacos según grupo químico

Grupo químico	Droga	Vida media plasmática (h)	Tiempo para alcanzar conc. Pico (h)	Dosis diaria recom. máx. (mg)
Acido propiónico				
	Fenoprofeno	2-3	1-2	3200
	Flurbiprofeno	5.7	1.5-2	300
	Ibuprofeno	1.8-2.5	1-2	3200
	Ketoprofeno	2-4	0.5-2	300
	Naproxeno	12-15	2-4	1500
	Naproxeno sódico	12-13	1-2	1375
	Oxaprozín	42-50	3-5	1800
Acidos acéticos				
	Diclofenaco sódico	1-2	2-3	225
	Diclofen. Potásico	1-2	1	200
	Etodolaco	7.3	1-2	1200
	Indometacina	4.5	1-2	200
	Ketorolaco	3.8-8.6	0.5-1	40
	Sulindaco	7.8	2-4	400
	Tolmentín	1-1.5	0.5-1	2000
Acidos antranílicos				
	A. Meclofenámico	2	0.5-1	400
	A. mefenámico	2-4	2-4	1000
Agentes no ácidos				
	Nabumetona	24	3-6	2000
Oxicanes				
	Piroxicam	30-86	3-5	20
Inhibidores de COX-2				
	Celecoxib	11	3	400
	Rofecoxib	17	2-3	50

Fuente: Lacy C, Armstrong L, Goldman M y Lance I. **Drug Information Handbook 2000-2001**. 8 edición. Edición Internacional.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Clasificación de antiinflamatorios no esteroides
2000-2001

♦ Ácidos propiónicos

Fenoprofen

Flurbiprofen

Ibuprofen

Ketoprofen

Naproxen

Oxaprozín

Acido tiaprofénico

♦ Ácidos acéticos

Derivado fenilacético

♦ Diclofenaco sódico

♦ Diclofeco potasico

Derivado piranoindolacético

♦ Etodolac

Derivado pirrolacético

Indometacina

Sulindaco

Tolmentín

Ketorolac

♦ Ácidos antranílicos (Fenamatos)

Meclofenamato

Acido mefenámico

♦ Derivado del ácido salicílico

Diflunisal

♦ Agentes no ácidos - Derivado naftilalcanona

Nabumetona

♦ Oxicanes

Piroxicam

Meloxicam

Tenoxicam

♦ Inhibidores selectivos de COX-2

Celecoxib

Rofecoxib

Fuente: Lacy C, Armstrong L, Goldman M y Lance L. Drug Information Handbook 2000-2001. 8 edición. Edición Internacional. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. USA. (22).
Drug Information for the Health Care Professional (USP.DI). Volumen I. .2001 .21ª Edition. Massachusettes,USA. Rand Mc Nally (10).

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

A continuación se describen ciertas generalidades acerca de los Anti-inflamatorios no esteroides:

- Salicilatos

El tipo de dolor que alivian es el de poca intensidad que se presenta en estructuras integumentarias y no en vísceras, cefalalgia, mialgia y artralgia.12-28

Disminuyen rápidamente el incremento de la temperatura corporal, aunque a dosis tóxicas generan un efecto pirético acompañado de sudoración. A dosis altas. Los salicilatos provocan efectos tóxicos en el SNC que incluyen estimulación y luego depresión. Pueden observarse otros efectos como confusión, mareos, tinnitus, hipoacusia para tonos altos, delirio, psicosis y hasta estado de coma.12-28

En cuanto a sus efectos en la respiración pueden aparecer graves perturbaciones del equilibrio ácido-básico característico de la intoxicación por ácido salicílico. Estimulan directamente el centro respiratorio provocando hiperventilación que se caracteriza por mayor profundidad y aceleración de la respiración a concentraciones plasmáticas de 350mcg/ml de salicilato; si llega a 500 mcg/ml aparece hiperpnea extraordinaria.

Los efectos de los salicilatos en la excreción de ácido úrico dependen de la dosis. A dosis bajas (1-2 g/d) disminuye la excreción de uratos, aumentando su concentración en plasma, dosis intermedias (2-3 g/d) raramente modifican la excreción de uratos, mientras que, dosis mayores (5 g/d) inducen unicosuria y valores menores de urato en plasma.12-28

La ingestión de salicilatos puede ocasionar molestias epigástricas, náusea y vómito. También pueden generar úlceras gástricas en individuos, así como también se pueden exacerbar los síntomas de úlcera péptica y hemorragia de vías gastrointestinales.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

En adultos las dosis antipiréticas y analgésicas son de 325-650 mg cada 4 horas. En niños, son de 50-75 mg/kg de peso al día cada 4 u 8 horas, que no excedan una dosis diaria total de 3.6 g. dosis más altas (4-6 g/d) suelen ser utilizadas ante fiebre reumática, aunque algunos pacientes reaccionan adecuadamente a dosis menores.12-28

- Derivados del para-aminofenol: Acetaminofen

El acetaminofen es un fármaco eficaz que puede utilizarse en vez de la aspirina como analgésico antipirético, a pesar de que su acción antiinflamatoria es muy pobre. Esto no ha podido explicarse calaramente, pero podría atribuirse a que el acetaminofen constituye un inhibidor débil de la ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de peróxidos que aparecen en las lesiones inflamatorias, además de que éste fármaco no inhibe la activación de neutrófilos como sí lo hacen otros AINES.6-21

Dosis terapéuticas únicas o repetidas de acetaminofen no tienen efecto alguno en el aparato cardiovascular ni en el respiratorio. No surgen cambios ácido-básicos, el producto no irrita el estómago ni causa erosión o hemorragia. Además, el acetaminofen no posee efectos a nivel de plaquetas, tiempo de sangrado, o excreción del ácido úrico.6-21

Las dosis habituales oscilan entre 325 y 1000 mg (625 mg vía rectal), administradas cada 6-8 horas. La dosis diaria total no debe sobrepasar los 4 g. En niños, la dosis es de 40 a 480 mg cada 6-8 horas, según la edad y el peso (10mg/kg); no se debe administrar más de 5 dosis en 24 horas.

Suele ser bien tolerado, aunque en ocasiones pueden surgir erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas. La erupción puede acompañarse de fiebre medicamentosa y lesiones de la mucosa. El efecto colateral más grave de la sobredosificación aguda de acetaminofen es la necrosis hepática, que depende de la dosis y puede ser mortal. Puede observarse también necrosis tubular renal y coma hipoglicémico. En adultos. La hepatotoxicidad puede aparecer después de ingerir de 7 a 15 g de

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

acetaminofen (150-250 mg/kg) en una sola dosis. De igual forma, dosis de 20-25 g o más pueden ser mortales.6-21

- Derivados pirazólicos

Con fines analgésicos y antitérmicos se emplean el metamizol o dipirona y la propifenzona. Con fines antiinflamatorios y analgésicos: la fenilbutazona.6-21

- Derivados del ácido propiónico

Las diferencias principales entre los miembros de este grupo son fundamentalmente farmacocinéticas ya que no difieren significativamente en sus acciones farmacológicas o reacciones adversas. Todos ellos comparten las acciones características de los AINES: analgesia, antipirexia, antiinflamación y antiagregante plaquetario. Su uso se destina por lo general a situaciones clínicas de leves a moderadas y son considerados antiinflamatorios de eficacia moderada. Su uso se orienta a enfermedades inflamatorias crónicas como la osteoartritis y la artritis reumatoide, dismenorreas, dolor postparto o postquirúrgico y cefaleas vasculares. La mayoría tienen carácter quiral y suelen ser mezclas racémicas de los enantiómeros R(-) y S(+), siendo la S(+) la forma farmacológica más activa.3-16-29

En cuanto a las características farmacocinéticas se puede mencionar que todos se absorben de forma bastante completa por vía oral, no obstante, los alimentos reducen la velocidad de absorción, sin afectar la cantidad absorbida. Por vía rectal, la absorción es más lenta e irregular. Se unen a la albúmina plasmática en aproximadamente un 99%, razón por la que puede aumentar la fracción libre ante ciertos estados (cirrosis hepática, artritis reumatoide) y en ancianos.6-21

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Atraviesan la placenta y alcanzan concentraciones muy bajas en leche materna. El metabolismo es intenso y variado, por lo que la excreción renal es mínima, manteniendo semividas de eliminación que oscilan entre 2 y 4 horas, excepto en el caso del flurbiprofeno, del naproxeno y de la oxaprozina.14-17

En cuanto a las reacciones adversas suelen presentar menor incidencia de alteraciones gastrointestinales que fármacos como el ácido acetilsalicílico, fenilbutazona o indometacina. Por otro lado, pueden originar en dieverso grado: dispepsia, erosiones y ulceraciones gastrointestinales; alteraciones neurológicas en forma de sedación, somnolencia, mareo o cefalea; erupciones dérmicas y diversas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo fotosensibilidad siendo muy frecuentes las reacciones hematopoyéticas y hepáticas.6-21

- Oxicanes

Son ácidos enólicos de semivida larca por lo que su administración es más espaciada, lo cual es especialmente importante en el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos crónicos. Los más utilizados son el piroxicam, el tenoxicam y meloxicam. Dentro de este grupo se encuentran diferentes profármacos del piroxicam como son el ampiroxiam, el droxicam, el pivoxicam el lornoxicam y el cinoxicam.11-31-23

- Derivados del ácido antranílico

Derivados del ácido N-fenilantranílico son conocidos como fenamatos e incluyen al ácido mefenámico, meclofenámico, flufenámico, la floctafenina y la glafenina.

Tanto el ácido mefenamico como el meclofenámico poseen efectos considerablemente menos importantes en la agregación plaquetaria, sin embargo no representan mayor ventaja frente a otros AINES, razón por la

cual no son utilizados ampliamente en clínica. Además comparten efectos secundarios relativamente específicos como son la diarrea, la cual suele ser difusa, acompañada de inflamación intestinal y vómitos, somnolencia, mareos y cefaleas. La sobredosificación de ácido mefenámico puede producir convulsiones.23-31

- Alcanonas

La nabumetasona es un profármaco de naturaleza no ácida que, tras absorberse en el tracto gastrointestinal es metabolizado en el hígado para generar metabolitos activos entre los que destaca el ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), que es un potente inhibidor de las ciclooxigenasas (particularmente la COX2).

Su eficacia analgésica en el dolor postoperatorio es superior a la del tenoxicam, diclofenaco, naproxeno o piroxicam. No obstante, su efecto antipirético es comparable con el de la aspirina y a las dosis recomendadas parece afectar menos la agregación plaquetaria que los demás AINES.6-21

La nabumetona se absorbe bien, principalmente en el duodeno. Este proceso se ve favorecido por la leche y los alimentos. Posee un efecto marcado de primer paso en donde se oxida para originar el metabolito activo y demás metabolitos inactivos. Su biodisponibilidad es del 35% y su unión a proteínas plásmáticas es superior al 99% asimismo, posee una semivida de 23 horas y su eliminación es completamente renal. Atraviesa placenta y alcanza concentraciones similares a las plasmáticas en leche materna y el 50% de éstas en líquido sinovial.6-21

Los efectos secundarios afectan principalmente el tracto gastrointestinal, SNC y piel. Cabe resaltar que dado que la nabumetona es una prodroga no ácida y que su metabolito activo 6-MNA no es formado hasta después de la absorción, el riesgo de toxicidad gastrointestinal se reduce con este fármaco.6-21

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

- Nimesulida:
Es una sulfoanilida con actividad analgésica (similar a ibuprofeno, superior a indometacina), antiinflamatoria (similar a indometacina e ibuprofeno) y antipirética (superior a indometacina, aspirina, ibuprofeno y paracetamol).6-21
- Derivados del ácido nicotínico
En este grupo destacan los siguientes fármacos: clonixina, isonixina, ácido niflúmico y su derivado el morniflumato. Con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas comparables a otros AINES. Aunque no se han descrito efectos adversos de relevancia su uso se asocia con náuseas y manifestaciones neurológicas como cefalea, somnolencia o mareo. Sus efectos gastrointestinales son menos importantes.6-21

2.1.2.-CONSIDERACIONES GENERALES

Factores a tomar en cuenta en la escogencia de un AINE son:

- Disponibilidad del fármaco y de sus formas dosificadas
- Régimen de dosificación
- Costo de adquisición
- Condición del paciente
- Incidencia de toxicidad gastrointestinal

Bajo estos criterios el ibuprofeno es un fármaco de elección debido a sus múltiples indicaciones tanto en niños como en adultos, dosificación, rápido inicio de acción y vida media corta, bajo costo y baja incidencia de daño a la mucosa gastroduodenal.4

- **Pautas de dosificación:**

Formulaciones de liberación sostenida de etodolaco, ketoprofeno, naproxeno o piroxicam o bien, oxaprozin o rofecoxib permiten dosificaciones de cada 24 horas. En contraste, fármacos cuyo periodo de absorción es rápido y permiten su administración cada 4 u 8 horas son: aspirina, diclofenaco potásico, etodolaco, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolaco y meclofenamato.

En el tratamiento crónico del dolor musculoesquelético la dosis inicial debe ser la mitad de la dosis máxima y la dosis de mantenimiento debe determinarse con base en los beneficios y los efectos secundarios. Si luego de dos semanas de tratamiento no se obtienen resultados satisfactorios, se debe intentar otra molécula de diferente grupo químico.3-16-29

- **Toxicidad:**

El uso concomitante de dos o más antiinflamatorios no esteroideos no es recomendado debido a que se incrementa el riesgo de toxicidad gastrointestinal afectándose el perfil farmacocinético de al menos uno de los medicamentos y a la larga el efecto terapéutico.

Fármacos como el celecoxib, rofecoxib, etodolaco y nabumetona son opciones en pacientes de alto riesgo en cuanto a toxicidad gastrointestinal y renal.

Se recomienda en general cuando exista una persistencia de los síntomas dispépticos el cambio a una formulación diferente de la misma droga como podría ser aquellas con cubierta entérica, liberación sostenida o controlada, por ejemplo; reducción de la dosis; cambio a un diferente agente o bien, profilaxis con un agente protector de la mucosa gástrica.

En caso de requerirse algún AINE en pacientes con problemas a nivel plaquetario se deben tomar en cuenta salicilatos no acetilados e inhibidores de la ciclooxigenasa selectivos.3-16-19

2.1.3.-INDICACIONES

Los antiinflamatorios no esteroideos se utilizan en el tratamiento de:

- **En el tratamiento del dolor**

En el alivio del dolor de leve a moderado se indican el diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, meclofenamato, ácido mefenámico (si la terapia no excede una semana) y naproxeno; especialmente si se desea disminución de la inflamación luego de un proceso dental, obstétrico, quirúrgico, ortopédico y alivio del dolor musculoesquelético debido a daño en el músculo liso. Se recomiendan formas dosificadas de liberación inmediata debido a su rápido inicio de acción.

En pacientes con dolor agudo severo el ketorolaco es el agente de primera elección, numerosos estudios han encontrado que este agente produce un control del dolor similar al que ejercen los opioides y con menor incidencia de efectos secundarios.3-16-29

- **Fiebre**

En caso que se deba a procesos malignos como linfomas, linfoma de Hodkin, metástasis hepática se recomienda utilizar indometacina siempre y cuando se haya comprobado que la aspirina y el acetaminofen no son efectivos y debe ser suspendido si en un período de 48 horas no ha mostrado resultados positivos. El ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno también se indican en el tratamiento de esta patología.

- **Profilaxis y tratamiento del dolor de cabeza**

Diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato, ácido mefenámico y naproxeno son utilizados en el dolor de cabeza de origen migrañoso y otros tipos de dolores vasculares. Fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina y naproxeno son utilizados crónicamente para la prevención de la recurrencia de dichos ataques.3-6-29

2.14.-EFECTOS ADVERSOS

Los efectos secundarios más frecuentes asociados con el uso de AINES son disturbios gastrointestinales que, por lo general son moderados y reversibles, aunque algunos pacientes evolucionan hacia úlcera péptica o un sangrado intestinal severo. Es bien conocido que los AINES pueden incrementar la incidencia de sangrado y perforación del tracto gastrointestinal alto, además se han asociado con daño del intestino delgado distal y colon.2-6

Estos efectos a nivel del tracto gastrointestinal se asocian con la inhibición de la forma COX-1 que conduce a una disminución en la producción y liberación de las prostaglandinas las cuales ejercen un efecto protector de la mucosa gastrointestinal debido a que en el estómago estas sustancias tienen un rol protector vital.3-16-29

- Mantienen el flujo sanguíneo
- Estimulan la secreción de mucus y bicarbonato
- Regulan el cambio y reparación celular

Factores de riesgo son

- Historia de úlcera péptica
- Adulto >60 años
- Altas dosis del medicamento
- Uso concomitante de anticoagulantes o corticosteroides
- Enfermedad cardiovascular

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Un espectro de la toxicidad intrínseca de los AINES es el siguiente

- Ibuprofeno BAJO RIESGO
- Diclofenaco
- Naproxeno
- Ketoprofeno
- Indometacina
- Piroxicam
- Azapropazona ALTO RIESGO

Efectos relacionados con el SNC incluyen

Dolor de cabeza, mareo, nerviosismo, tinnitus, depresión, confusión, pérdida auditiva, adormecimiento e insomnio. En pacientes ancianos se reporta un deterioro de la memoria y déficit emocional.9-26

Efectos hematológicos

Anemia, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia y agranulocitosis se pueden presentar con el uso de los AINES. La finbutazona es el fármaco que más reportes de agranulocitosis y neutropenia presenta. Por su lado, la aspirina inhibe irreversiblemente la agregación plaquetaria, inhibición que va de 5 a 7 días por lo que se aconseja evitar el consumo de aspirina en personas con daño hepático intenso, hipoprotrombinemia, deficiencia de vitamina K o hemofilia.9-26

Efecto en la presión sanguínea

Una revisión sistemática de 38 ensayos controlado con placebo demostró que los AINES elevan la presión sanguínea en un promedio de 5.0 mmHg (1.2 mmHg a 8.7 mHg). Se encontró una elevación de la presión estadísticamente significativa asociada con el uso de piroxicam. La aspirtina, sulindaco y flurbiprofeno produjeron una pequeña elevación de la presión mientras que el efecto del ácido tiaprofénico, diclofenaco y naproxeno fue intermedio. Este incremento se dio de forma marcada en

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

aquellos pacientes que habían recibido terapia antihipertensiva, por otro lado, se ha sugerido que el uso de estos fármacos en ancianos puede aumentar la necesidad de terapia antihipertensiva. Los AINES antagonizan el efecto de los antihipertensivos en especial de beta bloqueantes y vasodilatadores.9-26

Efecto renal

Algunos AINES se asocian con nefrotoxicidad dentro de la que se encuentra nefritis, síndrome nefrotóxico y falla renal, disminución de la perfusión renal, retención de fluido y de sodio efecto atribuible a la inhibición renal de prostaglandinas dado que en el riñón su acción es directa en el mantenimiento de la hemodinamia renal y el balance de fluido y de sodio. El abuso crónico se asocia con nefropatía, estudios clínicos confirman que la fenacetina es el fármaco vincuado mayormente con este efecto, por otro lado, dado que el metabolito activo del sulindaco no es excretado por vía renal se reporta menor toxicidad a este nivel con el uso de este fármaco.

Los AINES raramente pueden causar nefritis intersticial aguda que se debe más bien a una respuesta alérgica; la necrosis papilar y la rabdomiolisis aparecen más bien de forma idiosincrática.9-26

Efecto a nivel pulmonar

Neumonitis, alveolitis, infiltrado pulmonar y fibrosis pulmonar son indicios de reacción alérgica o inmune que se ha presentado con ciertos AINES entre los cuales están azapropazona, nabumetona, naproxeno, fenilbutazona, sulindaco y ácido tolfenámico.9-26

Efecto en el páncreas

El sulindaco ha sido el agente relacionado con la producción de pancreatitis.

Hipersensibilidad

Los AINES han producido una serie de reacciones de hipersensibilidad entre las que se tienen rash, urticaria, rinitis, angioedema, broncoconstricción y shock anafiláctico; hepatotoxicidad y meningitis aséptica se pueden dar muy raramente junto a esta reacción de hipersensibilidad. Al inhibir la COX, los AINES, en teoría, desvían el ácido araquidónico a la vía de la lipooxigenasa resultando en un incremento en la producción de leucotrienos, siendo éstos uno de los mediadores del broncoespasmo, este mecanismo pueden inducir asma por lo que individuos con historia de asma, rinitis alérgica y pólipos nasales son los que presentan estas reacciones con mayor frecuencia. Si bien todos los AINES tienen la misma capacidad de causar reacción cruzada, aquellos con estructura química de salicilato o sulfonamida tienen una mayor capacidad de inducir esta reacción.⁹⁻²⁶

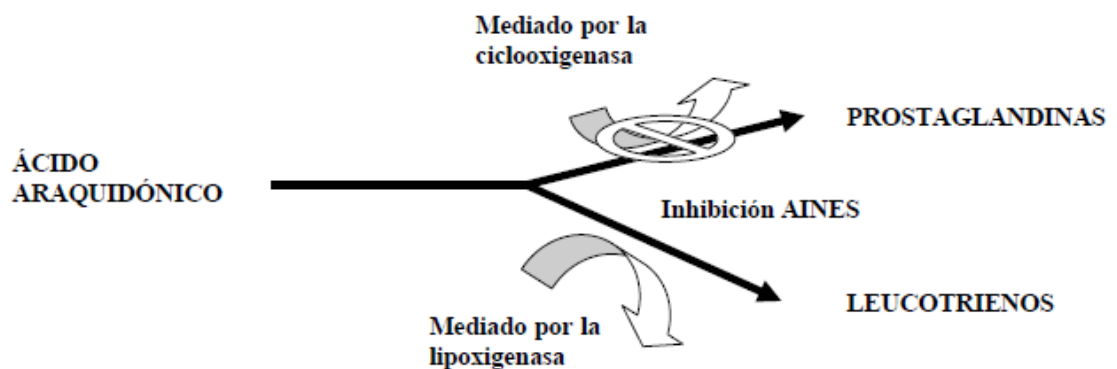


Figura 2. Diversificación de la producción de ácido araquidónico en leucotrienos

Fuente: Huang, S. Rheumatology. Basics of therapy

2.1.5.-INTERACCIONES

Se reporta interacción de los AINES con las siguientes drogas.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

- Acetaminofen: el uso concomitante con otros AINES pueden incrementar el riesgo de efectos adversos a nivel renal; junto con el diflunisal puede incrementarse su concentración plásmática hasta en un 50%
- Alcohol: el uso de fenilbutazona puede potenciar el daño a la capacidad psicomotora
- Corticosteroides: la fenilbutazona puede disminuir la eficacia de estos agentes
- Suplementos de potasio
- Anticoagulantes (heparina y warfarina): incremento en el riesgo de sangrado debido a la inhibición combinada de la vía extrínseca por el anticoagulante y la inducción de disfunción plaquetaria por los AINES. Altas dosis de aspirina u otros salicilatos pueden sinergizar los efectos de la warfarina.
- Agentes trombolíticos como alteplasa, anistreplasa, estreptoquinasa, urokinasa: la inhibición de la agregación plaquetaria y la posibilidad de la inducción de úlcera gastrointestinal a partir de una lesión preexistente, sangrado, ligero incremento en el riesgo de hemorragia a nivel del SNC deben ser tomados en cuenta en aquellos paciente bajo terapia anticoagulante, dosis moderadas de nabumetona han demostrado tener menor efecto a este nivel. En dosis usuales el diclofenaco, diflunisal, meclofenamato y ácido mefenámico se presume que afectan menos la agregabilidad plaquetaria.
- Agentes antidiabéticos, insulina: los AINES incrementan el efecto hipoglucémico de estos medicamentos debido al efecto de las prostaglandinas en la regulación de la glucosa y un posible desplazamiento de la unión del fármaco en las proteínas séricas. El glizipide y el gliburide no se ven tan afectados como el resto de los antidiabéticos orales.
- Antihipertensivos: la combinación de IECA/AINES debe ser cuidadosamente valorada, dado que la inhibición de prostaglandinas puede llevar a retención de sodio y agua en casos de hipertensión o eliminación previa de sodio. La acción de los diuréticos (síndrome de secreción inadecuada de ADH) y drogas antihipertensivas es contrarrestada con el uso concomitante de estos

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

fármacos. Flurbiprofeno, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, oxaprozín y piroxicam han demostrado reducir o revertir los efectos de estos agentes debido a la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas y como resultado la retención de sodio y fluídos.

- Diuréticos: estos agentes ven disminuido su efecto diurético, natriurético y antihipertensivo. A la vez el riesgo de falla renal secundaria a la disminución del flujo sanguíneo renal se ve incrementado, específicamente la combinación de triamtereno e indometacina.
- Aspirina: disminuye la unión a proteínas del ketoprofeno y el etodolac, disminuye la concentración del metabolito activo del sulindaco y la biodisponibilidad de diclofenaco, diflunisal, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, piroxicam y tolmentín.
- Diflunisal: el uso concomitante con indometacina ha resultado en severa hemorragia gastrointestinal
- Cefamandol
- Cefoperazona
- Cefotetan
- Ácido valproico: causa hipoprotrombinemia e inhibe la agregación plaquetaria.
- Colchicina: la inhibición de la agregación plaquetaria se añade a los efectos adversos a nivel sanguíneo inherentes a la colchicina que incluyen trombocitopenia con el uso crónico y coagulación intravascular diseminada con sobredosis.
- Ciclosporina – Compuesto de oro – Medicamentos nefrotóxicos: el uso concomitante de AINES pueden incrementar la concentración plasmática de ciclosporina y el riesgo de nefrotoxicidad.

- Glucósidos digitálicos: tanto el diclofenaco como el ibuprofeno aumentan la concentración sérica de digoxina, mientras que la fenilbutazona disminuye dicha concentración.2-32-27

2.1.6.-INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2

Los inhibidores selectivos de la COX-2 forman parte de una nueva generación de fármacos pertenecientes a la familia de los AINEs que, manteniendo sus beneficios terapéuticos, intentan disminuir los diferentes efectos indeseables descritos, entre los que destacan los gastroerosivos. Los AINEs son fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos que constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, con frecuencia no relacionados químicamente (aunque muchos de ellos son ácidos orgánicos) y que, a pesar de ello, comparten ciertas acciones terapéuticas y efectos colaterales. El principal mecanismo de acción antiinflamatoria de estos medicamentos radica en la inhibición de la enzima cicloxigenasa, que resulta crítica en el metabolismo de las prostaglandinas. Las prostaglandinas y los leucotrienos se liberan en respuesta a agresiones mecánicas, térmicas, químicas, bacterianas y otras y contribuyen de forma importante a la patogenia de la inflamación.

Se conocen dos isoformas de la enzima cicloxigenasa, las cuales presentan notables características diferenciales. La cicloxigenasa 1 (COX-1), o isoforma constitutiva, está presente en casi todos los tejidos, aunque su expresión está aumentada en tracto gastrointestinal, riñón, células endoteliales y plaquetas. la COX-2, que es indetectable basalmente en la mayoría de los tejidos, es una isoforma inducida que puede ser expresada prácticamente por cualquier célula o tejido como respuesta a citocinas proinflamatorias, promotores tumorales o factores de crecimiento. Se especuló entonces que dado que la COX-2 es inducida por estímulos inflamatorios, los efectos antiinflamatorios de los AINEs provendrían de la inhibición de COX-2, mientras que sus efectos indeseables, como el gastroerosivo, tendrían su origen en la inhibición de la enzima constitutiva COX-1. 20-14-1

Uso clínico recomendado y contraindicaciones

Las autoridades sanitarias en España han aprobado las siguientes indicaciones para los inhibidores selectivos de la COX-2: artrosis y artritis reumatoide para nimesulide (cauteladamente retirado del mercado en la actualidad) y celecoxib, y artrosis (exclusivamente) para rofecoxib. Si bien en el momento de su introducción celecoxib y rofecoxib estaban contraindicados en pacientes con úlceras pépticas, en la actualidad sólo se mantiene para los casos agudos y se recomienda su uso en pacientes que requieran tratamiento con AINEs y presenten alto riesgo de sangrado gastrointestinal o estén en tratamiento con anticoagulantes. Podrían resultar útiles, además, en el tratamiento de dolores leves o moderados, dismenorrea y como antipirético en este grupo de pacientes. Asimismo, se advirtió que inicialmente su utilización estaba contraindicada en pacientes intolerantes a AINEs con manifestaciones tanto cutáneas como respiratorias y que sería necesario comprobar de forma individualizada la tolerancia, que inicialmente era esperable, en cada paciente antes de autorizar su uso. Se recomendó, asimismo, administrar con cautela en los pacientes asmáticos. Existe además una potencial interacción de estos fármacos con litio, metotrexate y warfarina. 1-20

2.2.-CAPÍTULO II

CORTICOSTERIODES

Los corticosteroides se encuentran en la actualidad dentro de los medicamentos de mayor uso para muchas enfermedades, debido a su capacidad para ejercer efectos sobre casi todos los sistemas y a la diversidad de sus acciones.

Los efectos adversos graves que pueden observarse durante la terapia prolongada con corticosteroides o por la supresión de la misma, los convierte en medicamentos de sumo cuidado y de consideración cuidadosa en cuanto a los riesgos y beneficios relativos en cada paciente. Por otro lado, estos efectos secundarios también han creado cierto temor en cuanto a su uso en los pacientes, aún cuando en muchos casos la terapia no presenta problemas colaterales serios.

Los corticosteroides y sus derivados sintéticos biológicamente activos difieren en sus actividades metabólicas (glucocorticoides) y de regulación de electrolitos (mineralocorticoides). 8-24

Los glucocorticoides son potentes supresores de la inflamación. Éstos pueden evitar o suprimir la inflamación en respuesta a múltiples fenómenos incitantes, entre ellos, estímulos radiantes, mecánicos, químicos, infecciosos e inmunitarios. Aunque el uso

de glucocorticoides como antiinflamatorios no ataca la causa fundamental de la enfermedad, la supresión de la inflamación posee enorme utilidad clínica, y ha hecho que esos compuestos figuren entre los que se prescriben con mayor frecuencia. 8-24

2.2.1.-METABOLISMO DE LOS CORTICOSTEROIDES

La concentración plasmática basal matutina de cortisol es de 5 a 20 µg/dl; por la tarde suele descender por debajo de 5 µg/dl. La hormona circula unida en un 90% a una globulina específica ligadora de corticosteroides denominada transcortina. La concentración de transcortina y, por tanto, de cortisol plasmático total aumenta durante el embarazo y con la administración de estrógenos.

El cortisol está en equilibrio con su análogo biológicamente inactivo, 11-ceto cortisona, gracias a la enzima 11^ª-OH deshidrogenasa. Esta enzima, presente en muchos tejidos, convierte la cortisona exógena en una fuente eficaz de cortisol. La conversión del cortisol en cortisona en el riñón es importante para evitar que el cortisol ejerza actividad mineralocorticoide en los receptores de aldosterona a los que se une. La mayor parte del cortisol y de la cortisona se metabolizan en el hígado; sus metabolitos son conjugados y excretados con la orina en forma de glucurónidos. La cuantificación de estos metabolitos urinarios, conocidos en conjunto como 17-hidroxicorticoides, proporciona también una estimación de la secreción de cortisol, siempre que las funciones hepática y renal estén intactas. 5-19-25

Regulación de la excreción del cortisol

El Eje Hipotálamo-Hipófisis anterior-Corteza suprarrenal

El patrón de secreción del cortisol es muy complejo. El estimulador inmediato de la secreción de cortisol es la adrenocorticotropina (ACTH) de la hipófisis anterior. El

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

estimulador inmediato más importante de la secreción de ACTH es el neuropéptido hipotalámico hormona liberadora de corticotropina (CRH). Por tanto, existe un eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) y las tres hormonas mencionadas forman un clásico circuito de retroalimentación negativa. El cortisol (o cualquier análogo glucocorticoide, como dexametasona o prednisona):

1. Inhibe en minutos, por retroalimentación sobre la hipófisis, la liberación de ACTH al bloquear la acción estimuladora de la CRH sobre las células corticotrofas.
2. Inhibe más lentamente (en horas), por retroalimentación, la síntesis de ACTH al bloquear la transcripción de su gen.
3. Bloquea, por retroalimentación sobre el hipotálamo, la liberación y probablemente la síntesis de CRH.5-19-25

Hay tres niveles característicos de regulación del eje referido: ritmo diurno de la esteroidogénesis basal, retroacción negativa por glucocorticoides suprarrenales e incrementos notorios de la esteroidogénesis en respuesta al estrés.

Los estímulos como la inflamación, dolor, infección y hasta el estrés mental conducen a activación del eje HPA. Estos estímulos causan excitación del hipotálamo, que responde liberando CRH. La CRH actúa luego en la pituitaria anterior para inducir la síntesis y liberación de la enzima adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH estimula la liberación de glucocorticoides por la corteza adrenal. El neuropéptido arginina vasopresina (AVP) estimula también la secreción de ACTH y, por tanto, de cortisol en ciertas situaciones, y el cortisol reduce por retroalimentación negativa la liberación de AVP.5-19-25

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

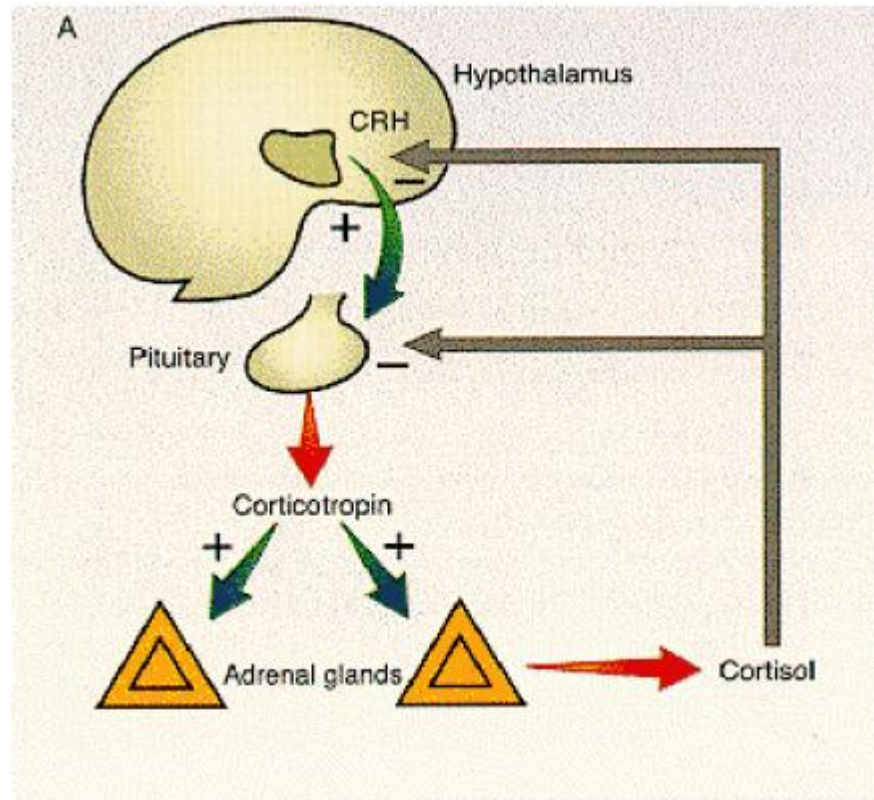


Figura 3. Regulación de la secreción de cortisol por el eje HPA.

Fuente: Huang, S. Rheumatology. Basics of therapy

Hormona liberadora de corticotropina (CRH)

La CRH es un péptido de 41 aminoácidos sintetizado a partir de una prepro-CRH. La CRH pasa a las venas porta hipofisiarias y llega hasta las células corticotrofas. Tras haberse unido a un receptor de la membrana plasmática, la CRH estimula la liberación de corticotropina (ACTH) desde sus gránulos secretores, empleando calcio y adenosina monofosfato cíclico (AMPC) como segundos mensajeros, además de estimular la síntesis de ACTH. Cuando no hay presencia de CRH se secreta una muy pequeña cantidad de corticotropina.

Además de esta función endocrina, y quizá relacionada funcionalmente con ella, la CRH ejerce otras acciones sobre el sistema nervioso central, como estimulación de la actividad del sistema nervioso simpático, aceleración de los reflejos motores, mejora en la atención y la función cognoscitiva, disminución de la fiebre y del apetito,

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

supresión de la función reproductora y de la actividad sexual, supresión de la liberación de la hormona del crecimiento y alteraciones del comportamiento. Los niveles de CRH plasmática periféricos son muy bajos, pero reflejan una retroalimentación negativa, ya que aumentan ligeramente en caso de deficiencia de cortisol y disminuyen con la administración de glucocorticoides.5-19-25

Adrenocorticotropina (ACTH)

La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos que estimula la síntesis y la liberación inmediata de cortisol, andrógenos suprarrenales, sus precursores y aldosterona. Sin embargo, sólo el cortisol ejerce retroalimentación negativa sobre hipotálamo e hipófisis.

La corticotropina es el regulador de la secreción de glucocorticoides por la glándula adrenal. La ACTH se sintetiza a partir de un gran precursor denominado proopiomelanocortina (POMC), que da lugar a la cosecreción de diversos productos, entre ellos las β -endorfinas.5-19-25

Tras unirse a su receptor en la membrana plasmática suprarrenal, la ACTH estimula la generación de AMPc, que es el principal segundo mensajero de sus acciones. El calcio y los derivados de fosfatidilinositol pueden desempeñar papeles complementarios. Los efectos finales de la ACTH se efectúan a través de productos proteicos resultantes de una cascada de fosforilaciones enzimáticas catalizadas por proteína cinasa A y C. Entre estos productos se incluyen activadores enzimáticos, factores de transcripción y factores de crecimiento.

La ACTH estimula al momento de la captación de colesterol por la célula, la hidrólisis de los ésteres de colesterol, el transporte del colesterol a las mitocondrias, la reacción limitante de la desmolasa P-450 scc y el paso crítico de la 11-hidroxilación en la síntesis del cortisol. La ACTH modifica también la morfología de la célula corticosuprarrenal al actuar sobre su citoesqueleto y poner las vacuolas del

colesterol en contacto con las mitocondrias. La estimulación continua por ACTH provoca hiperplasia de la corteza suprarrenal.5-19-25

2.2.2.-ACCIONES FISIOLÓGICAS Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Las acciones de los corticosteroides son muchas y están difundidas. Sus efectos diversos incluyen: alteraciones del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos; conservación del equilibrio de líquidos y electrolitos, y preservación de la función normal de los sistemas cardiovascular e inmunitario, riñones, músculo estriado, así como los sistemas endocrino y nervioso. Además, por mecanismos que no se entienden por completo, los corticosteroides permiten al organismo resistir circunstancias que generan estrés, como estímulos nocivos y cambios ambientales. Los corticoides también tienen efecto a nivel de la absorción y excreción de calcio, produciendo una disminución de las reservas de calcio en el organismo.3-16-29

Los corticosteroides se agrupan según sus potencias relativas de retener Na⁺, acciones sobre el metabolismo de hidratos de carbono (es decir, deposición de glucógeno en hígado y glucogénesis) y efectos antiinflamatorios. En el siguiente cuadro se listan los estimados de las potencias de esteroides representativos en esas acciones.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Potencias relativas y dosis equivalentes de corticosteroides representativos

Compuesto	Potencia antiinflamatoria	Potencia para retener Na ⁺	Duración de acción*	Dosis equivalente † mg
Cortisol	1	1	B	20
Cortisona	0.8	0.8	B	25
Fludrocortisona	10	125	I	‡
Prednisona	4	0.8	I	5
Prednisolona	4	0.8	I	5
6 α -metilprednisolona	5	0.5	I	4
Triamcinolona	5	0	I	4
Betametasona	25	0	P	0.75
Dexametasona	25	0	P	0.75

* **B, breve** (es decir, vida media biológica de 8 a 12 h); **I, intermedia** (esto es, vida media biológica de 12 a 36 h); **P, prolongada** (o sea, vida media biológica de 36 a 72h).

† Esas relaciones de dosis sólo se aplican al uso por vía oral o intravenosa, puesto que las potencias de los glucocorticoides pueden diferir mucho después de administración por vía intramuscular o intraarticular.

‡ Este compuesto no se utiliza para obtener efectos glucocorticoides.

Los corticosteroides interactúan con proteínas receptoras específicas en tejidos blanco para regular la expresión de genes con capacidad de respuesta a corticosteroides, lo cual modifica las cifras y la disposición de las proteínas sintetizadas por los diversos tejidos blanco. Como consecuencia del tiempo necesario para que haya cambios de la expresión de genes y de la síntesis de proteína, casi ninguna de las acciones de los corticosteroides es inmediata, pero quedan de manifiesto luego de varias horas. Este hecho tiene importancia clínica porque regularmente se observa un retraso antes de que queden de manifiesto los efectos beneficiosos del tratamiento con corticosteroides.5-19-25

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Si bien estos últimos actúan de modo predominante para incrementar la expresión de genes precondicionados, hay ejemplos bien documentados en los cuales los glucocorticoides disminuyen la transcripción de dichos genes. En contraste con esos efectos genómicos, algunas acciones de los corticosteroides pueden ser inmediatas y están mediadas por receptores unidos a membrana.

Aunque se conocen muchos efectos importantes del cortisol, no están claras las razones exactas de su acción conservadora de vida. La hormona es claramente necesaria para mantener la producción de glucosa a partir de proteínas y la respuesta vascular. Además, la hormona influye sobre el metabolismo de las grasas, el funcionamiento del sistema nervioso central, el recambio esquelético, la hematopoyesis, el funcionamiento muscular, la función renal y las respuestas inmunes. Se ha empleado el término permisiva para describir la acción del cortisol, indicando que la hormona no iniciaría directamente, sino que permitiría, ciertos procesos fundamentales, por ejemplo: 5-19-25

Mecanismos intracelulares

El receptor de glucocorticoide es una proteína citoplasmática de 777 aminoácidos con tres dominios funcionales y varios subdominios.

En casi todos los efectos del cortisol intervienen mecanismos de transcripción. El cortisol entra en las células diana por difusión facilitada y se liga a un receptor tipo 1 o tipo 2 en el citoplasma y/o en el núcleo. El complejo cortisol-receptor debe sufrir un proceso de activación antes de poder ligarse a una molécula de ADN determinada. La acción hormonal es directamente proporcional al grado de unión al ADN, y la respuesta final es el aumento o la disminución de la transcripción de ácidos ribonucleicos mensajeros (ARNm) específicos. Aunque otros esteroides pueden unirse a un receptor de cortisol y los receptores de otros esteroides pueden unirse a una zona similar de la misma molécula de ADN, para inducir la acción del cortisol es necesaria la combinación específica de cortisol, uno de sus receptores y una molécula de ADN con capacidad de respuesta.5-19

Efectos sobre el metabolismo

El efecto más importante del cortisol es estimular la conversión de proteínas en glucosa y el almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno; de ahí la denominación glucocorticoide. El receptor tipo 2 o glucocorticoide (RG) interviene en estas acciones. 25

Estimula todas las fases del proceso: movilización de proteínas a partir del músculo, entrada de los aminoácidos liberados en la vía gluconeogénica hepática, conversión de piruvato en glucógeno y eliminación del amonio liberado por el metabolismo de los aminoácido precursores. El cortisol aumenta la actividad de las enzimas implicadas en cada uno de estos pasos. En algunos casos, la hormona “permite” la inducción de la enzima por el sustrato; en otros, el cortisol aumenta directamente la transcripción del gen de la enzima diana.25

Estos efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo intermediario pueden considerarse como protectores de los tejidos dependientes de glucosa (p ej, cerebro y corazón) contra la inanición. La presencia de cortisol es indispensable para mantener los niveles plasmáticos de glucosa y para la supervivencia durante el ayuno prolongado. Sin la hormona puede producirse la muerte por hipoglucemia, una vez consumidos los depósitos de glucógeno.

Sin embargo, durante el ayuno se produce sólo un leve aumento de la secreción de cortisol; por tanto, niveles habituales de la hormona pueden movilizar eficazmente los aminoácidos y promover la gluconeogénesis. Por otro lado, los niveles plasmáticos de cortisol aumentan con rapidez en respuesta a la hipoglucemia aguda. En este caso, el cortisol amplifica las acciones glucogenolíticas del glucagón y la adrenalina y actúa de forma sinérgica con estas hormonas para recuperar los depósitos hepáticos de glucógeno.25

En consonancia con su función preventiva de la hipoglucemia, el cortisol es un potente antagonista de la insulina. El cortisol inhibe la captación estimulada por la insulina de glucosa en el músculo y el tejido adiposo y bloquea el efecto supresor de la insulina sobre la producción hepática de aquélla. La interacción entre el cortisol y la insulina es compleja. Ambas hormonas favorecen el almacenamiento hepático de

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

glucógeno al aumentar la actividad glucógeno sintetasa. Sin embargo, sus efectos sobre la expresión de los genes de la enzima gluconeogénica, fosfoenolpiruvato carboxinasa, y de la enzima liberadora de glucosa, glucosa 6-fosfatasa, son opuestos. Por tanto, el cortisol favorece la liberación hepática de glucosa, mientras que la insulina la inhibe. El resultado neto del exceso de cortisol es una elevación de la concentración plasmática de glucosa y un aumento compensador de los niveles plasmáticos de insulina.

Si el aumento de insulina es insuficiente, puede desarrollarse diabetes mellitus o agravarse si ya existía. El cortisol representa también un complejo papel en el metabolismo de las grasas. La presencia de cortisol “permite” la movilización máxima de las grasas por la hormona de crecimiento, la adrenalina y otros factores lipolíticos durante el ayuno. Sin embargo, el cortisol aumenta también mucho el apetito y estimula la lipogénesis en ciertos depósitos del tejido adiposo. Por tanto, en el síndrome de Cushing el exceso de cortisol provoca acúmulo de grasa, hay aumento de ésta última en la parte posterior del cuello (“giba de búfalo”), la cara (“facies de luna”), y el área supraventricular, junto con pérdida de grasa en las extremidades.

Así pues, el cortisol es una hormona catabólica, antianabólica y diabética. En situaciones de estrés, el cortisol acentúa la hiperglucemia producida por otras hormonas y acelera fuertemente la pérdida de proteínas corporales. Estas acciones se amplifican si existe una deficiencia simultánea de secreción de insulina.19-25

Efectos sobre los tejidos y órganos

• Músculo estriado

Es necesario cierto nivel basal de cortisol, para mantener la contractilidad normal y el trabajo máximo en el músculo estriado; la disminución de la capacidad para trabajar es un signo notorio de la insuficiencia corticosuprarrenal. En pacientes con enfermedad de Addison, la debilidad y fatiga son síntomas frecuentes, y se cree que manifiestan en su mayor parte falta de adecuación del sistema circulatorio. Las cantidades excesivas de glucocorticoides también alteran la función muscular. En el

aldosterismo primario, la debilidad muscular depende de modo primario de hipopotasemia. En contraste, el exceso de glucocorticoides durante periodos prolongados, sea a consecuencia de tratamiento con glucocorticoides o hipercorticismo endógeno, tiende a causar disminución del músculo estriado por medio de mecanismos desconocidos. Este efecto, denominado *miopatía por esteroides*, explica en parte la debilidad y fatiga que se notan en pacientes cushingoides.5-19-25

• **Hueso**

El principal efecto del cortisol es disminuir la formación ósea. En menor medida, el cortisol aumenta la resorción ósea. El resultado neto del exceso de cortisol puede ser una gran reducción de la masa ósea y, en niños con síndrome de Cushing, una reducción también del crecimiento lineal. El cortisol disminuye la síntesis de 1,25-(OH)₂ vitamina D y bloquea su acción; por tanto, se producirá un déficit de absorción de calcio por el tracto gastrointestinal. Al mismo tiempo, aumenta la excreción urinaria de calcio. Por tanto, existe menos calcio disponible para la mineralización ósea. El cortisol inhibe también la diferenciación de los precursores mesenquimales a osteoblastos y la síntesis de colágeno por estas células.

• **Sistema cardiovascular**

Las acciones más notorias de los glucocorticoides sobre el sistema cardiovascular dependen de los cambios (inducidos por mineralocorticoides) de la excreción renal de Na⁺ como queda de manifiesto en el aldosterismo primario. La hipertensión resultante puede originar un grupo diverso de efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, entre ellos aterosclerosis aumentada, hemorragia cerebral, apoplejía y miocardiopatía hipertensiva. Todavía no se entiende por completo el mecanismo que fundamenta la hipertensión, pero la restricción de Na⁺ en la dieta puede disminuir de modo considerable la presión arterial.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

El cortisol es necesario para mantener la presión arterial normal. La hormona permite una mayor respuesta de las arteriolas a la acción constructora de la estimulación adrenérgica y optimiza además el rendimiento miocárdico. El cortisol ayuda a mantener el volumen sanguíneo al disminuir la permeabilidad del endotelio vascular. El hiposuprarrenalismo por lo general se relaciona con hipotensión y disminución de la respuesta a vasoconstrictores, como noradrenalina y angiotensina II. Por el contrario, en sujetos con excreción excesiva de glucocorticoides se observa hipertensión; esto sobreviene en la mayoría de los enfermos con síndrome de Cushing, así como en un subgrupo de pacientes tratados con glucocorticoides sintéticos (incluso con los que carecen de cualquier efecto mineralocorticoide importante).5-19-25

• Riñón

El cortisol aumenta la tasa de filtrado glomerular. La hormona es fundamental también para la excreción rápida de una sobrecarga acuosa, al inhibir la secreción de hormona antidiurética (ADH) y la acción de ésta sobre los conductos colectores. Con ello disminuye el aclaramiento de agua libre. Debido en gran parte a estas acciones permisivas sobre la función tubular los glucocorticoides también generan efectos sobre el equilibrio de líquidos y electrolitos. Clínicamente, la ausencia de cortisol puede inducir retención hídrica, con la consiguiente hiponatremia.5-19-25

• Sistema nervioso central

Los corticosteroides generan diversas acciones indirectas sobre el sistema nervioso central mediante conservación de la presión arterial, de las cifras plasmáticas de glucosa y de las concentraciones de electrolitos.

El receptor tipo 1 de cortisol está presente en todo el encéfalo y a mayor concentración en el hipocampo, la sustancia reticular activadora y núcleos autonómicos del tronco encefálico. El cortisol modula el funcionamiento perceptual y emocional. La deficiencia de cortisol acentúa la agudeza aditiva, olfatoria y gustativa; estas acciones sugieren que la hormona puede presentar normalmente un

efecto amortiguante. El aumento diurno de los pulsos de CRH y de los niveles de cortisol justo antes del despertar es importante para la vigilia normal y para la iniciación de las actividades diarias. Clínicamente un exceso de cortisol puede producir insomnio y bien euforia o depresión. A veces puede llegar a provocar psicosis franca.6-21

2.2.3.-RESPUESTAS INFLAMATORIAS E INMUNES

Los mecanismos a través de los cuales el cortisol suprime las respuestas se ponen de manifiesto en los siguientes ejemplos:

1. El cortisol induce una fosfoproteína denominada lipocortina que inhibe la enzima fosfolipasa A2. Esta enzima genera ácido araquidónico. Dado que este último sirve como precursor para la síntesis de prostaglandinas y compuestos relacionados, disminuye la producción de estos mediadores de la inflamación.
2. El cortisol disminuye la producción de interleucina-1 al reprimir la expresión del gen de esta linfocina. De este modo, el cortisol puede bloquear toda la cascada de la inmunidad mediada por células, así como la generación de fiebre.
3. El cortisol estabiliza los lisosomas y, por tanto, reduce la liberación de enzimas capaces de degradar cuerpos extraños.
4. El cortisol bloquea el reclutamiento de neutrófilos al inhibir su capacidad para ligar péptidos quimiotácticos. La hormona altera además la capacidad fagocítica y antibacteriana de los neutrófilos.
5. El cortisol disminuye la proliferación de los fibroblastos y su capacidad para sintetizar y depositar fibrillas titulares, evitando así la encapsulación de los invasores.5-19-25

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Cuadro 2

Efectos de los glucocorticoides sobre componentes de las reacciones inflamatoria/inmunitaria.

TIPO DE CÉLULA	FACTOR	COMENTARIOS
Macrófagos y monocitos	Ácido araquidónico y sus metabolitos (prostaglandinas y leucotrienos)	Inhibidos en parte por inducción glucocorticoide de una proteína (lipocortina) que inhibe a la fosfolipasa A2.
	Citocinas, entre ellas: interleucina (IL)-1, IL-6 y TNF- α	La producción y liberación quedan bloqueadas. Las citocinas ejercen múltiples efectos sobre la inflamación (p ej, activación de células T, estimulación de la proliferación de fibroblastos)
	Reactivos de fase aguda	Incluyen el tercer componente del complemento.
Células endoteliales	Molécula de adherencia de leucocitos endoteliales-1 (ELAM-1) y molécula de adherencia intracelular-1 (ICAM-1)	ELAM-1 e ICAM-1 son moléculas de adherencia intracelular críticas para la localización de leucocitos.
	Reactivos de fase aguda	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos.
	Citocinas (p.ej, IL-1)	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos.
	Derivados del ácido araquidónico	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos.
Basófilos	Histamina Leucotrieno C4	Los glucocorticoides bloquean la liberación dependiente de IgE.
Fibroblastos	Metabolitos del ácido araquidónico	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos. Los glucocorticoides también suprimen la síntesis de DNA y la proliferación de fibroblastos inducidas por factor del crecimiento.
Linfocitos	Citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , GM-CSF, interferón gamma)	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos.

IL, interleucina; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos.

Fuente: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 2003.

Toxicidad

El uso terapéutico de corticosteroides origina dos clases de efectos tóxicos: los que sobrevienen por supresión del tratamiento esteroideo, y los que aparecen por uso continuo de dosis suprafisiológicas. Los efectos adversos de esas dos categorías ponen en peligro la vida y necesitan valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios en cada paciente.19-25

Supresión del tratamiento

La complicación más grave del cese de esteroides, es la insuficiencia suprarrenal aguda, la cual depende de una supresión demasiado rápida de corticosteroides, luego de un tratamiento prolongado, ante el cual ha quedado suprimido el eje hipotalámico-hipofisariosuprarrenal.

También puede presentarse por una disminución en la dosis o un aumento en los requerimientos de corticosteroides asociado con estrés por infección, trauma accidental o quirúrgico. Hay gran variación entre los enfermos con respecto al grado de supresión suprarrenal, y la duración de la misma, después de un tratamiento con corticosteroides, lo que dificulta conocer el riesgo relativo en cualquier paciente dado. Sin embargo, este efecto debe ser anticipado en cualquier paciente que reciba más de 30 mg de hidrocortisona al día (ó 7.5 mg de prednisolona ó 0.75 mg de dexametasona al día o su equivalente) por más de tres semanas. Muchos enfermos se recuperan de la supresión del HPA inducida por corticosteroides en el transcurso de varias semanas a meses.

Sin embargo, en algunos individuos, el tiempo necesario para la recuperación puede ser de un año o más. Además de esta forma más grave de supresión, un síndrome característico de supresión de glucocorticoides consta de fiebre, mialgias, artralgiás, pérdida de peso y malestar general, que puede ser difícil de distinguir de las enfermedades fundamentales por las cuales se instituyó el tratamiento con esteroides. Por último, el *pseudotumor cerebral*, un síndrome clínico que incluye incremento de la presión intracraneal con papiledema, es un padecimiento infrecuente que a veces se relaciona con disminución del tratamiento con corticosteroides o con supresión del

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

mismo. En tratamientos prolongados o después de la administración de dosis altas de corticosteroides, la dosis se disminuirá paulatinamente antes de interrumpir por completo su administración

El “UK Committe on Safety of Medicines” recomienda que las dosis moderadas de corticosteroides (hasta 40 mg diarios de prednisona o su equivalente), por hasta tres semanas pueden eliminarse sin disminución paulatina de la dosis, aunque pueden requerirse dosis protectoras en caso de cualquier estrés que se presente hasta una semana después de eliminado el tratamiento. La interrupción gradual debe considerarse, aún después de periodos cortos de tiempo, si se administran dosis más altas, o en pacientes con otros riesgos para insuficiencia adrenocortical, incluyendo aquellos que hayan recibido cursos repetidos de corticosteroides sistémicos, aquellos que han recibido corticosteroides a menos de un año después de haber terminado una terapia prolongada con corticosteroides, o aquellos que toman la dosis regularmente en la noche, cuando el efecto supresor es mayor. La interrupción del tratamiento no debe ser abrupta en ningún paciente que reciba corticosteroides por más de tres semanas.

La interrupción del tratamiento va a depender de la repuesta del paciente, la dosis, la enfermedad tratada, y la duración de la terapia. La dosis del corticosteroide sistémico puede reducirse rápidamente a valores fisiológicos (tradicionalmente considerados 7.5 mg de prednisona diarios o su equivalente). Luego deben disminuirse más lentamente para permitir que el eje HPA se recupere. Las recomendaciones para la reducción inicial, en términos de prednisolona, varían desde disminuciones tan pequeñas como 1 mg al mes hasta 2.5 a 5 mg cada 2 a 7 días. Los síntomas que se atribuyan a una interrupción acelerada deben tratarse volviendo a una dosis alta de corticosteroides y continuar la reducción a una menor velocidad.

En reportes sobre la inhibición de la función del eje HPA asociado con la administración de corticosteroides se describen varios regímenes para la interrupción del tratamiento. Por ejemplo, pacientes que han sido tratados por semanas o meses se les puede reducir la dosis de prednisolona 2.5 a 5 mg cada 2 a 3 días, o, para aquellos con tratamientos más prolongados, la reducción puede ser más gradual en un rango

de 2.5 mg cada 1 a 3 semanas. Otra propuesta puede ser convertir gradualmente la terapia diaria en una terapia de días alternos reduciendo progresivamente la cantidad de corticosteroide recibido en cada segundo día, y ya que la terapia alternada esté establecida la dosis puede reducirse hasta alcanzar, por ejemplo, una dosis de 1 mg en días alternos por una semana.19-25

2.2.4.-USO CONTINUO DE DOSIS SUPRAFISIOLÓGICAS DE CORTICOSTEROIDES

Equilibrio de líquidos y electrolitos

Las alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos son comunes con los corticosteroides naturales, como cortisona e hidrocortisona, pero son menos frecuentes con los glucocorticoides sintéticos, que tienen poca o ninguna actividad mineralocorticoide.5

Entre los efectos adversos de los glucocorticoides está la movilización de calcio y fósforo, pérdida muscular y agotamiento de nitrógeno; hiperglicemia con un aumento o precipitación del estado diabético. Los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos se incrementan. La hiperglucemia con glucosuria por lo general pueden tratarse con dieta, insulina, o ambas, y su aparición no debe constituir un factor importante en la decisión de continuar la terapéutica con corticosteroides, o de iniciarla en diabéticos. A menudo se reportan incrementos en el apetito.19-25

Reacciones inmunitarias

El deterioro en la reparación de tejidos y la función inmune puede conducir a un retraso en la cicatrización de la herida, y un incremento en la susceptibilidad a infecciones. El incremento en la susceptibilidad a cualquier tipo de infección, incluye septicemia, tuberculosis, micosis, e infecciones virales, las cuales han sido reportadas en pacientes con tratamiento de corticosteroides. Las infecciones además podrían

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

estar enmascaradas por los efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos de los glucocorticoides.

Recientemente se ha prestado especial atención al incremento en la severidad de varicela, con un posible desenlace fatal, en pacientes no inmunizados que reciben terapia con corticosteroides sistémicos. En presencia de infecciones conocidas que generan consecuencias de cierta magnitud, los glucocorticoides sólo han de proporcionarse si es absolutamente necesario, en adición a tratamiento antimicrobiano o antimicótico apropiado y eficaz.19-25

Possible riesgo de úlceras pépticas

Hay considerable debate acerca del vínculo entre úlceras pépticas y tratamiento con glucocorticoides. El posible comienzo insidioso, con hemorragia y perforación, los tornan problemas terapéuticos. La estimación del riesgo generado por los corticosteroides ha sido objeto de muchos estudios. Un informe indica que la mayoría de los pacientes que presentó hemorragia gastrointestinal en tanto recibía corticosteroides, también recibió AINEs, que se sabe favorecen la ulceración. De este modo la participación patógena de los corticosteroides aún está abierta a debate. Aún así, es prudente ejercer vigilancia especial en cuanto a la formación de úlcera péptica en quienes reciben tratamiento con corticosteroides, en especial cuando se administran junto con AINEs.5-19

Miopatía

La miopatía, caracterizada por debilidad de los músculos de la parte proximal de las extremidades, se observa en ocasiones en sujetos que toman corticosteroides a dosis grandes y forman parte del cuadro clínico en individuos con síndrome de Cushing. Puede ser de gravedad suficiente como para alterar la ambulación y es una indicación para suspender el tratamiento. Se ha enfocado la atención en la miopatía de los músculos respiratorios por administración de esteroides en pacientes con asma o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Ésta complicación puede disminuir la

función respiratoria. En quienes presentan miopatías por esteroides, la recuperación puede ser lenta e incompleta.5-19

Cambios conductuales

Las alteraciones conductuales se observan a menudo después de administrar glucocorticoides y en sujetos que tienen síndrome de Cushing a consecuencia de hipercorticismo endógeno. Esas alteraciones pueden adoptar muchas formas, entre ellas nerviosismo, insomnio, cambios del estado de ánimo y psicosis manifiesta. Se observan con cierta frecuencia tendencias suicidas. Un antecedente de enfermedad psiquiátrica no impide el uso de esteroides en pacientes en quienes están por lo demás indicados. Por el contrario, la ausencia de un antecedente de enfermedad psiquiátrica no asegura que un enfermo dado no presentará trastornos psiquiátricos en tanto recibe esteroides.5-19

Cataratas

Constituyen una complicación bien establecida de la terapéutica con glucocorticoides; se relacionan tanto con la dosificación como con la duración del tratamiento. Los niños parecen tener riesgo particular. El cese de la terapéutica puede no generar resolución completa de las opacidades y las cataratas suelen evolucionar a pesar de que el tratamiento disminuya o sea interrumpido.5-19

Osteoporosis

La osteoporosis, complicación de la corticoterapia, que a menudo es grave, se observa en personas de todas las edades y depende de la dosis y la duración de dicho tratamiento. Un cálculo razonable es que 30 a 50% de todas las personas que reciben glucocorticoides terminan por mostrar fracturas osteoporóticas. Los glucocorticoides producen un aumento en el riesgo de fracturas espontáneas de 1:4. Los compuestos en cuestión afectan de manera preferente el hueso trabecular y la franja cortical de los cuerpos vertebrales. Los sitios en que ocurren con mayor frecuencia las fracturas son

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

las costillas y las vértebras. Los glucocorticoides disminuyen la densidad de huesos por múltiples mecanismos como inhibición de la acción de esteroides gonadales, menor absorción de calcio en vías gastrointestinales e inhibición de la formación de hueso, por los efectos supresores que ejercen sobre los osteoblastos. Además, la inhibición de la captación de calcio por intestinos, propiciada por los glucocorticoides, hace que aumenten en forma secundaria los niveles de hormona paratiroidea y, con ello, se intensifique la resorción de hueso.

La pérdida de hueso vinculada con los glucocorticoides surge predominantemente en los primeros seis meses de tratamiento, razón por la cual habrá que emprender la valoración densitométrica y las medidas profilácticas en el momento en que se inicia el tratamiento o muy poco después. Muchas autoridades recomiendan que el ingreso de calcio sea como mínimo 1 500 mg de dicho mineral/día por alimentos, además de complementos del mineral y vitamina D, a razón de 400 UI/día, realizar ejercicio regularmente y evitar el consumo del cigarrillo y alcohol en exceso.

El progreso más importante para evitar la osteoporosis por glucocorticoides es el empleo provechoso de los bifosfonatos. Se han demostrado que algunos agentes disminuyen el deterioro de la densidad ósea entre quienes reciben glucocorticoides. En particular, se ha demostrado la eficacia del *alendronato* y el *etidronato* cíclico, en la prevención primaria y la recuperación de la densidad ósea en personas que reciben por largo tiempo glucocorticoides.⁵⁻¹⁹⁻²⁵

Osteonecrosis

La osteonecrosis (conocida también como necrosis avascular o aséptica), es una complicación relativamente común de la corticoterapia. La incidencia varía según en pacientes con diferentes estados (alcohólicos y pacientes con enfermedades del tejido conectivo, especialmente LES, tienen una mayor susceptibilidad). La cabeza del fémur es la estructura afectada con mayor frecuencia, pero el proceso también altera la cabeza del humero y la porción distal del fémur. Algunos de los síntomas iniciales son dolor y rigidez articulares, y hay que pensar en la aparición de tal cuadro en individuos que reciben glucocorticoides y que en forma repentina muestran dolor de

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

cadera, hombro o rodilla. El riesgo aumenta con el tiempo que dure la corticoterapia y las dosis de los compuestos usados, pero la osteonecrosis también se observa a veces cuando se administran por lapsos breves dosis altas de glucocorticoides. La osteonecrosis por lo común evoluciona, y casi todos los pacientes afectados necesitan al final alguna forma de reemplazo articular.5-19-25

Regulación del crecimiento y desarrollo

Puede sobrevenir por administración de dosis relativamente pequeñas de glucocorticoides en niños. Aun se desconoce el mecanismo preciso de este hecho. Se necesitan más estudios para explorar los posibles efectos de la exposición a corticosteroides “in útero”. Estudios en animales de experimentación han demostrado que la exposición prenatal a glucocorticoides muestra relación con paladar hendido y desarrollo neuronal alterado; lo que conduce en última instancia a anormalidades conductuales complejas. De este modo, si bien las acciones de los glucocorticoides para favorecer la diferenciación celular poseen actividades fisiológicas importantes en el desarrollo de seres humanos durante el período neonatal, persiste la posibilidad de que la exposición prenatal a esteroides pueda causar anormalidades leves del desarrollo fetal.5-19

2.2.5.-ABSORCIÓN, TRANSPORTE, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

La hidrocortisona y muchos congéneres, incluso los análogos sintéticos, son eficaces cuando se administran por vía oral. La mayoría de los corticosteroides usados sistémicamente son los compuestos hidroxilados (alcoholes). Son relativamente insolubles en agua y la sal sódica del éster fosfato o succinato se usa generalmente para proveer formas hidrosolubles para inyecciones o soluciones. Estos ésteres se hidrolizan fácilmente en el organismo.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Algunos ésteres hidrosolubles de la hidrocortisona y sus congéneres sintéticos se administran por vía intravenosa para alcanzar con rapidez cifras altas del medicamento en los líquidos corporales. Se obtienen efectos más prolongados mediante inyección por vía intramuscular de suspensiones de hidrocortisona, así como de sus congéneres y sus ésteres. Cambios menores de la estructura química pueden alterar mucho la velocidad de absorción, el tiempo de inicio de la acción y la duración del efecto.

Los glucocorticoides también se absorben a la circulación sistémica desde sitios de administración local, como espacios sinoviales, saco conjuntival, piel y vías respiratorias. Cuando la administración es prolongada, o bien el sitio de aplicación se cubre con un vendaje oclusivo, o cuando hay áreas grandes de la piel afectadas, la absorción puede bastar para originar efectos sistémicos, incluso supresión del eje hipotálamico-hipofisariosuprarrenal.

Luego de la absorción, bajo circunstancias normales, 90% o más del cortisol en plasma se une de manera reversible a proteína. Únicamente la fracción de corticosteroide no unida puede entrar en las células para mediar efectos del corticosteroide. Dos proteínas plasmáticas explican la mayor parte de la capacidad de unión a esteroide: la proteína de unión a corticosteroide (CGB, también denominada transcortina) y la albúmina. La CGB es una globulina alfa secretada por el hígado, que tiene afinidad alta por los esteroides, pero capacidad total relativamente baja de unión, en tanto que la albúmina, también producida en el hígado, posee afinidad reducida pero capacidad de unión relativamente grande.

A concentraciones normales o bajas de corticosteroides, la mayor parte de la hormona está unida a proteína. A cifras más altas de esteroides, se excede la capacidad de unión a

proteína, y una fracción mucho mayor del esteroide existe en estado libre. Los corticosteroides compiten entre sí por sitios de unión en la CGB. Esta última tiene afinidad relativamente alta por el cortisol y casi todos sus congéneres sintéticos, y afinidad baja por la aldosterona y los metabolitos esteroides conjugados con

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

glucorónido; de ese modo se encuentran porcentajes más grandes de estos últimos esteroides en la forma libre.

Todos los esteroides suprarrenocorticales y sus congéneres sintéticos con actividad biológica sufren inactivación principalmente en el hígado. Los ésteres y glucorónidos sulfato resultantes forman derivados hidrosolubles, y son las formas predominantes que se excretan en la orina. En seres humanos, ni la excreción biliar ni la fecal poseen importancia cuantitativa.5-19-25

2.2.6.-PRECAUCIONES

- Los corticosteroides deben administrarse con precaución en presencia de insuficiencia cardiaca congestiva, infarto reciente del miocardio o hipertensión, pacientes con diabetes mellitus, epilepsia, glaucoma, hipotiroidismo, insuficiencia hepática, osteoporosis, úlcera péptica, psicosis o severos desórdenes afectivos, e insuficiencia renal.
- En los niños, los corticosteroides pueden causar retraso en el crecimiento, por lo que la administración prolongada es raramente justificada. En los ancianos también pueden incrementarse la aparición de efectos adversos.
- Los pacientes geriátricos pueden estar más propensos a desarrollar hipertensión durante la terapia con corticosteroides. Las mujeres posmenopáusicas están más propensas a padecer osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Los corticosteroides usualmente están contraindicados en presencia de infecciones agudas difíciles de controlar.
- A pacientes con tuberculosis activa o dudosa no se les debe administrar corticosteroides excepto, muy rara vez, en conjunto con un tratamiento con fármacos antituberculosos.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

- El riesgo de la varicela y de herpes zoster se incrementa en pacientes no inmunizados que reciben dosis terapéuticas de corticosteroides sistémicos, por lo que los pacientes deben evitar el contacto cercano con cualquier infección.
- Las vacunas vivas no se deben aplicar a pacientes que están recibiendo terapias con altas dosis de corticosteroides sistémicos, por lo menos hasta 3 meses después.
- Las vacunas muertas o toxoides pueden aplicarse, sin embargo, la respuesta a la vacuna puede ser atenuada.
- Los dolores de espalda pueden indicar osteoporosis.
- Se deben tomar medidas para compensar la inhabilidad adrenal de responder ante el estrés, como aumentar la dosis en enfermedad o en traumas (cirugía)
- El riesgo de absorción sistémica debe ser considerado durante la aplicación tópica de corticoides. No deben ser aplicados con vendajes oclusivos en grandes áreas del cuerpo. La aplicación tópica por períodos prolongados debe evitarse (principalmente en niños). También debe tomarse en cuenta que los pañales y otras prendas infantiles impermeables pueden actuar como vendaje oclusivo.
- Se debe tener precaución durante la aplicación local de corticosteroides en los ojos.
- Los corticosteroides atraviesan la placenta. Aunque no se han realizado estudios en humanos, existe evidencia de que dosis farmacológicas de corticosteroides pueden aumentar el riesgo de insuficiencia placentaria, disminución del peso del recién nacido, o muerte fetal. Sin embargo, los efectos teratogénicos en humanos no han sido confirmados.
- Estudios en animales han mostrado que los corticosteroides incrementan la incidencia de paladar hendido, insuficiencia placentaria, abortos espontáneos y retraso en el crecimiento intrauterino.
- Los corticoides tópicos no son tratamiento adecuado de procesos infecciosos dermatológicos, incluso si cursan con inflamación. En el caso de infección concurrente en procesos susceptibles de corticoterapia estos medicamentos se usarán con precaución y nunca bajo vendaje oclusivo. Se instaurará el tratamiento antiinfeccioso correspondiente. En caso de que la infección no responda rápidamente

al mismo, se suspenderá el corticoide hasta que el proceso infeccioso haya sido controlado.

- Evitar el uso de corticoides tópicos, especialmente los potentes, en casos de acné, rosácea o dermatitis perioral. No aplicar tampoco en heridas o úlceras abiertas.4-18-26

2.2.7.-INTERACCIONES DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Algunos fármacos que pueden ser afectados por los glucocorticoides son: anticolinesterasas, anticoagulantes, ciclosporina, glucósidos digitálicos, isoniazida, bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, agentes excretores de potasio (ejemplo los diuréticos), salicilatos, somatrem y teofilina.

Fármacos que pueden afectar los glucocorticoides son: aminoglutetimida, barbituratos, colestiramina, anticonceptivos orales, efedrina, estrógenos, hidantoinas, ketoconazol, antibioticos macrólidos y rifampicina.

Las siguientes interacciones medicamentosas y/o problemas relacionados se han seleccionado en base a su potencial significativo clínico, las que están en negrilla tienen mayor importancia:

- Acetaminofén: la inducción de enzimas hepáticas por parte de los corticoesteroides puede incrementar la formación de los metabolitos hepatotóxicos del acetaminofén, por lo que se aumenta el riesgo de hepatotoxicidad, cuando se utilizan terapias concomitantes con dosis crónicas o altas de acetaminofén.
- Alcohol o AINE's: el riesgo de ulceración o hemorragia puede incrementarse cuando estas sustancias se utilizan al mismo tiempo que los glucocorticoides.

Sin embargo el uso de AINE's en el tratamiento de la artritis puede proveer de un efecto aditivo terapéutico que permite la reducción de la dosis de glucocorticoides.

Un estudio realizado para valorar el efecto del uso crónico de rofecoxib sobre los parámetros farmacocinéticos de la prednisona oral o prednisolona intravenosa (una

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

sola dosis), no mostró influencia clínica importante. La terapia combinada de rofecoxib y corticoesteroides, es en general bien tolerada. El estudio se realizó con dosis diez veces más altas de rofecoxib que las utilizadas para el tratamiento de la artritis reumatoide, sin embargo no se encontraron efectos clínicos importantes en la farmacocinética de la prednisona oral o prednisolona intravenosa. El área bajo la curva y la concentración plasmática máxima fueron iguales en los pacientes que recibieron el placebo que en los que recibieron rofecoxib. De este estudio se concluye que no se espera ningún efecto por el uso concomitante de rofecoxib y corticoesteroides.

- **Aminoglutetimida:** este medicamento suprime la función adrenal, por lo que la suplementación de glucocorticoides es requerida. La aminoglutetimida acelera el metabolismo de la dexametasona lo que sugiere que la vida media de ésta se reduce a la mitad. En lugar de la dexametasona se recomienda la hidrocortisona, ya que su metabolismo no se conoce que se altere por la aminoglutetimida y porque su actividad mineralocorticoide puede que se requiera.

- **Anfotericina B, o inhibidores de la anhidrasa carbónica parenteral:** el uso concomitante de corticoesteroides puede resultar en severa hipokalemia y debe ser administrado bajo precaución; además de monitorearse la función cardíaca y las concentraciones séricas de potasio.

El uso de hidrocortisona para controlar las reacciones adversas de la anfotericina B ha resultado en casos de insuficiencia cardíaca congestiva.

El uso concomitante de la acetazolamida y corticoesteroides puede incrementar el riesgo de hipernatremia y/o edema, debido a que los corticoesteroides causan retención de líquidos y sodio.

Se debe considerar la posibilidad de que el uso concomitante crónico de los corticoesteroides con los inhibidores de la anhidrasa carbónica puedan incrementar el riesgo de hipocalcemia y osteoporosis debido a que éstos también incrementan la excreción de calcio.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

- Esteroides anabólicos o andrógenos: el uso concomitante de los glucocorticoides puede incrementar el riesgo de edema; y puede promover también la aparición de acné severo.
- **Antiácidos:** el uso crónico concomitante de prednisona o dexametasona puede disminuir la absorción de estos dos últimos. La eficacia puede ser disminuida lo suficiente como para que se requiera ajuste de dosis en pacientes que reciben dosis pequeñas; sin embargo en pacientes que reciben dosis grandes no es probable que ocurra.
- Las resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol) pueden disminuir la absorción oral del corticoide con inhibición de su efecto. Si se adiciona el colestipol al tratamiento de un paciente con hipopituitarismo en tratamiento de mantenimiento con hidrocortisona, resulta en cefaleas, ataxia y letargia.
- Anticolinérgicos, especialmente atropina y compuestos relacionados: el uso prolongado concomitante puede incrementar la presión ocular.
- Anticoagulantes, coumarina o derivados de indanediol, heparina, streptokinasa o urokinasa: los efectos de las coumarinas o de los derivados de indanediol usualmente se disminuyen (aunque en algunos pacientes más bien se aumenta) cuando se utilizan concomitantemente con glucocorticoides; ajustes de dosis basados en la determinación de los tiempos de protrombina pueden ser necesarios durante y después de la terapia con glucocorticoides.
Potencialmente puede ocurrir hemorragia o ulceración gastrointestinal durante la terapia con glucocorticoides, y los efectos de los glucocorticoides en la integridad vascular, puede causar un aumento del riesgo en pacientes que se encuentran recibiendo terapia anticoagulante o trombolítica.
- Antidepresivos tricíclicos: estos medicamentos no alivian los disturbios mentales causados por los glucocorticoides, mas bien los exacerban. No se deben utilizar para el tratamiento de este efecto adverso.
- **Agentes antidiabéticos orales o insulina:** los glucocorticoides pueden incrementar la concentración de glucosa en sangre; por ello el ajuste de dosis de uno de los agentes o ambos es necesaria durante el uso concomitante. También se debe realizar

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

un ajuste de dosis del o los agentes antidiabéticos cuando se descontinúe la terapia con glucocorticoides.

Los corticoesteroides (como la betametasona y cortisona) pueden producir una posible inhibición del efecto hipoglicemiante de la clorpropamida por antagonismo de sus efectos sobre la glicemia.

- **Se sugiere que debe evitarse el uso concomitante de la talidomida con corticoesteroides:** estudios han demostrado que en el tratamiento del eritema nodular leproso severo crónico, la dosis necesaria para suprimir los síntomas fue considerablemente reducida en 9 de cada 10 pacientes cuando recibían talidomida concomitantemente.
- Las dosis de antihipertensivos también puede ser necesario aumentarla cuando se usan concomitantemente con corticoesteroides.
- Agentes antitiroideos u hormonas tiroideas: cambios en el estatus tiroideo del paciente que ocurren como resultado de la administración, cambios en la dosis o discontinuación del tratamiento con la hormona tiroidea o con agentes antitiroideos, pueden necesitar ajuste de los glucocorticoides; esto debido a que la aclaramiento metabólica de los glucocorticoides se ve disminuida en pacientes hipotiroideos e incrementa en pacientes hipertiroideos. El ajuste de dosis debe de basarse en los resultados de las pruebas de la función tiroidea.
- Asparaginasa: los glucocorticoides, especialmente la prednisolona, pueden incrementar el efecto hiperglicémico de la asparaginasa y el riesgo de neuropatía y disturbios en la eritropoyesis. La toxicidad aparentemente es menos pronunciada cuando la asparaginasa es administrada después de estos medicamentos, y no antes o con los corticoesteroides.
- Anticonceptivos orales o estrógenos: los estrógenos pueden alterar el metabolismo y la unión a proteínas de los glucocorticoides, llevando a una disminución en el aclaramiento, aumento de la vida media de eliminación y un incremento en los efectos terapéuticos y tóxicos de los glucocorticoides. El ajuste de dosis se requiere durante y después del uso concomitante.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

- **Ciclosporina:** se han observado convulsiones en pacientes que reciben ciclosporina y altas dosis de metilprednisolona.

La prednisolona y la prednisona pueden provocar una posible potenciación del efecto y/o toxicidad de la ciclosporina por inhibición de su metabolismo hepático. Sin embargo, estudios realizados no muestran ninguna alteración en las concentraciones plasmáticas ni de los corticoesteroides ni de la ciclosporina. Estos resultados controversiales pueden deberse a los distintos métodos utilizados para la cuantificación.

- **Glucósidos digitálicos:** el uso concomitante con glucocorticoides puede incrementar la posibilidad de arritmias o toxicidad digitálica asociada a hipokalemia.

- **Diuréticos:** Los efectos natriuréticos y diuréticos de estos medicamentos pueden ser disminuidos por las acciones de retención de fluido y sodio de los corticoesteroides, y viceversa.

El uso concomitante con diuréticos excretores de potasio puede resultar en una severa hipokalemia, por lo que se recomienda monitorear las concentraciones séricas de potasio y las funciones cardíacas.

Los efectos de los diuréticos ahorradores de potasio y/o corticoesteroides en la concentración sérica de potasio se ven disminuidos. Se recomienda monitorear los niveles de concentraciones séricas.

- **Ácido fólico:** los requerimientos pueden incrementar en pacientes que reciben terapia con corticoesteroides por períodos largos.

- **Agentes inmunosupresores:** el uso concomitante de los inmunosupresores con glucocorticoides puede incrementar el riesgo de infección y la posibilidad de la aparición de linfomas u otros desórdenes linfoproliferativos (estos neoplasmas se asocian con infecciones causadas por el virus de Epstein Barr.) Estudios con pacientes transplantados que reciben terapia de inmunosupresión, indican que el progreso del neoplasma es reversibles cuando se elimina la terapia o se disminuye la dosis del inmunosupresor.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

• **Agentes hepáticos inductores:** el uso concomitante de inductores hepáticos como barbitúricos, carbamazepina, pirimidona, fenobarbital, fenitoina y/o rifampicina, pueden incrementar el metabolismo de los corticoesteroides, y eventualmente disminuir el efecto de los mismos. Se requiere ajuste de dosis de los glucocorticoides durante y después de su uso.

El uso concomitante de rifampicina y glucocorticoides incrementa la dosis de éstos últimos dos o tres veces más.

La efedrina produce una disminución de los niveles plasmáticos de dexametasona, con posible pérdida del control antiasmático.

• Isoniazida: los glucocorticoides, especialmente la prednisolona, puede aumentar el metabolismo hepático y/o excreción de la isoniazida, lo que lleva a una disminución de la concentración en plasma con posterior disminución de la efectividad. Se requiere un ajuste de dosis cuando se utilizan concomitantemente ambos fármacos.

• Mexiletin: el uso junto con glucocorticoides disminuye las concentraciones plasmáticas del mexiletin, debido a un aumento en el metabolismo hepático de éste último.

• Mitotano: este fármaco suprime la función adrenocortical y usualmente se requiere la suplementación de glucocorticoides a dosis mayores, debido a que el mitotano también aumenta el metabolismo hepático de los glucocorticoides.

• Agentes bloqueadores neuromusculares (no-despolarizantes): la hipokalemia inducida por los glucocorticoides puede incrementar el bloqueo que producen los agentes bloqueadores neuromusculares, lo que posiblemente puede llevar a un aumento o prolongación de la depresión respiratoria o parálisis (apnea). Los niveles séricos de potasio deben ser determinados con anterioridad a la administración conjunta de ambos fármacos.

Se ha reportado antagonismo de los efectos de los bloqueadores neuromusculares pancuronium y vecuronium en pacientes en tratamiento con corticoesteroides. Esta interacción puede ocurrir con tratamientos a largo plazo, y es de esperarse que ocurra con todos los boqueadotes neuromusculares.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

- **Suplementos de potasio:** el efecto de estos medicamentos se ve disminuido cuando se utilizan concomitante con los corticoesteroides. Se recomienda monitorear los niveles de potasio séricos.
- **Ritodrina:** el uso concomitante causa edema pulmonar en mujeres embarazadas. Se ha reportado muerte materna. Ambos medicamentos deben ser discontinuados al primer signo de edema pulmonar.
- **Salicilatos:** el uso concomitante de los salicilatos con los glucocorticoides en el tratamiento de la artritis provee de un beneficio terapéutico aditivo que permite la reducción de la dosis de glucocorticoides. Los glucocorticoides pueden incrementar la excreción de los salicilatos y reducir las concentraciones plasmáticas, por lo que se requiere un aumento en la dosis de los salicilatos. Debe tenerse cuidado cuando se suspenden los glucocorticoides o se disminuye la dosis porque puede ocurrir salicilismo (especialmente los pacientes que reciben dosis altas).

El riesgo de sufrir ulceraciones y hemorragias gastrointestinales aumenta con el uso concomitante de ambos medicamentos.

La prednisolona puede provocar una disminución de las concentraciones de salicilato, con pérdida de actividad, por posible aumento de su eliminación.

- **Medicamentos o comidas con alto contenido de sodio:** el uso concomitante con dosis farmacológicas de glucocorticoides puede resultar en edema y en aumento de la presión arterial.
- **Somatrem o Somatropina:** no se recomienda el uso de dosis grandes de corticoesteroides con somatrem o somatropin, debido a una inhibición en la respuesta de crecimiento.
- **Estreptozocin:** el uso concomitante con glucocorticoides puede incrementar el riesgo de hiperglicemia.
- **La prednisona** puede producir una alteración de los niveles de ciclofosfamida con posible inhibición o potenciación de su actividad, por alteración de su metabolismo. Se ha encontrado que dosis únicas de prednisolona inhiben la activación de la ciclofosfamida, sin embargo después de un tratamiento largo, la tasa de activación se

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

ve aumentada. Un estudio realizado en niños encontró que el pretratamiento con dexametasona se asocia con un aumento en la eliminación de ciclofosfamida.

- Los corticoesteroides, al ser inhibidores de la isoenzima CYP3A4, interfieren con el metabolismo de atorvastatina, lovastatina, cerivastatina y simvastatina. Como consecuencia se observa una disminución del metabolismo de las estatinas anteriores: incrementándose el efecto sobre los lípidos y potenciándose sus efectos adversos.

- Los antibióticos macrólidos retrasan la eliminación de los glucocorticoides, potenciando los efectos adversos de éstos últimos. El uso concomitante de la claritromicina resulta en una concentración plasmática significativamente mayor y una reducción del 65% de la eliminación de la metilprednisolona. Sin embargo, la claritromicina no afecta la eliminación de la prednisolona, de lo que se concluye que para evitar los efectos adversos tipo esteroideos se debe administrar prednisona en vez de metilprednisolona durante el uso concomitante con claritromicina.

Sin embargo, no hay evidencia clínicamente significativa de interacción entre los macrólidos y los corticoesteroides.

- En cuanto a la administración concomitante de corticosteroides y beta-agonistas se han demostrado *in vitro* tanto interacciones positivas como negativas. Sin embargo, en estudios clínicos las interacciones entre ambos tipos de drogas parecen ser predominantemente positivas: la administración del corticosteroide aumenta la respuesta broncodilatadora al beta-agonista. El uso concomitante de los agonistas beta 2 puede potenciar los efectos de hipokalemia.

- La dexametasona produce una disminución de los niveles plasmáticos de albendazol, con posible inhibición de su efecto, por inducción de su metabolismo hepático.

- El ritonavir puede incrementar las concentraciones de corticoesteroides en sangre.

Los corticoesteroides, en especial la dexametasona, puede inducir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del HIV resultado en concentraciones plasmáticas menores.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

- Debe considerarse la posible potenciación de los efectos adversos como hipokalemia, por el uso concomitante de teofilina con corticoesteroides. En tres pacientes con asma severa aguda en tratamiento con aminofilina intravenosa, las concentraciones séricas aumentaron rápidamente de rangos terapéuticos a 40 y 50 µg/ml cuando se les administró hidrocortisona intravenosa. Estudios en pacientes sanos no mostraron cambios en los niveles séricos de teofilina luego de la administración concomitante de hidrocortisona, metilprednisolona o prednisona. Sin embargo, se observó una tendencia de aumento en la eliminación de la teofilina durante la terapia con corticoesteroides.
- Los corticoesteroides pueden disminuir las concentraciones de los salicilatos y disminuyen los efectos de los antimuscarínicos en la miastenia gravis. Los corticoesteroides pueden alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

2.3.-CAPÍTULO III

INFLAMACIÓN

Para que los organismos sobrevivan, resulta esencial la capacidad de librarse de los restos necróticos o lesionados y de los invasores extraños como los microbios. La respuesta del anfitrión orientada a conseguir estos objetivos se denomina *inflamación*.²⁴

Se trata de una respuesta fundamentalmente protectora, diseñada para librar al organismo de la causa inicial de la lesión inicial (p.ej. microbios y toxinas), y también de las consecuencias de estas lesiones (p. ej., células y tejidos necróticos). Sin inflamación las lesiones no serían controladas, las heridas nunca se cicatrizarían y los tejidos lesionados serían una fuente de lesión permanente. En la práctica de la medicina, la importancia de la inflamación radica en que en ocasiones se activa de forma inadecuada o se controla mal y es la causa de las lesiones tisulares en muchos procesos.²⁴⁻²⁰

La inflamación es una reacción tisular compleja que consiste básicamente en respuesta de los vasos y leucocitos. Las principales defensas corporales frente a los invasores extraños son las proteínas plasmáticas y los leucocitos circulantes (células

blancas), pero también los fagocitos tisulares derivados de las células circulantes. La existencia de proteínas y leucocitos en la sangre les permite alojarse en cualquier lugar en el que puedan ser necesarias. Dado, que los invasores, como microbios o células necróticas se localizan típicamente en los tejidos, fuera de la circulación, es evidente que las células circulantes y las proteínas deban ser reclutadas con rapidez hacia estos lugares extravasculares. La respuesta inflamatoria coordina las reacciones de los vasos, los leucocitos y las proteínas plasmáticas orientadas a conseguir este objetivo. 8-24-22

2.3.1.-INFLAMACIÓN AGUDA

La inflamación aguda es una respuesta rápida del anfitrión que sirve para hacer llegar leucocitos y proteínas plasmáticas, como los anticuerpos, al foco de infección o lesión tisular. La inflamación aguda está constituida por tres componentes esenciales:

1. Alteraciones del calibre vascular que aumentan el flujo de sangre
2. Cambios estructurales de los microvasos que permiten la salida de la circulación de las proteínas plasmáticas y los leucocitos
3. Emigración de los leucocitos de la microcirculación, acumulación de los mismos en el foco de lesión y activación para eliminar el agente lesivo.²⁴

Estímulos para la Inflamación Aguda

Las reacciones inflamatorias agudas pueden estimularse de diferentes maneras:

- Infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas o parasitarias) y toxinas microbianas se encuentran entre las causas más frecuentes e importantes a nivel médico de la inflamación. Los mamíferos tienen muchos mecanismos para percibir la presencia de microbios. Dentro de los receptores más importantes para los productos microbianos se encuentran los receptores de la familia tipo señuelo (TLR), que se llaman así por la proteína señuelo (Toll) de *Drosophila*, y varios receptores citoplasmáticos, que pueden detectar

bacterias, virus y hongos. La activación de estos receptores estimula vías de transmisión de señales que inducen la producción de diversos mediadores.²⁴

- La necrosis tisular de cualquier origen, incluida la isquemia (como sucede en el infarto de miocardio), los traumatismos y las lesiones físicas y químicas (p.ej., lesiones térmicas como en las quemaduras o la congelación; radiación; exposición a algunas sustancias químicas ambientales). Se sabe que varias moléculas liberadas por las células necróticas inducen inflamación, entre ellas se encuentran el ácido úrico, un metabolito de la purina; la adenosina trifosfato, la reserva normal de energía; una proteína ligadora de ADN de función desconocida que se llama HMGB-1; e incluso el ADN liberado hacia el citoplasma y que no se encuentra secuestrado dentro del núcleo como sucede en condiciones normales. La hipoxia que con frecuencia es la base de las lesiones celulares, también induce por sí misma la respuesta inflamatoria. Esta respuesta viene mediada en gran parte por la proteína llamada HIF-1 alfa (factor inducido por la hipoxia 1 alfa), que se produce por las células privadas de oxígeno y que activa la transcripción de muchos genes implicados en la inflamación, incluido el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que incrementa la permeabilidad vascular.
- Los cuerpos extraños (astillas, polvos, suturas) inducen típicamente una inflamación, porque provocan lesiones tisulares traumáticas o porque contienen microbios.
- Las reacciones inmunitarias (llamadas también reacciones de hipersensibilidad) son reacciones en las que el sistema inmunitario, que en condiciones normales debería ser protector, produce lesiones en los tejidos del individuo. Las respuestas inmunitarias lesivas pueden dirigirse frente a autoantígenos, lo que determina las enfermedades autoinmunitarias, o pueden ser reacciones excesivas frente a sustancias ambientales o microbios. La inflamación es una causa fundamental de lesiones tisulares en estos procesos. Como los estímulos para las respuestas inflamatorias (p.ej.; los tejidos propios) no se pueden eliminar, las reacciones autoinmunitarias suelen ser

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

persistentes y cuesta trabajo curarlas, se asocian a inflamación crónica y son una causa importante de morbilidad. La inflamación se induce por citocinas producidas por linfocitos T y otras células del sistema inmunitario. El término enfermedad inflamatoria de mecanismo inmunitario se suele aplicar a este grupo de procesos.²⁴

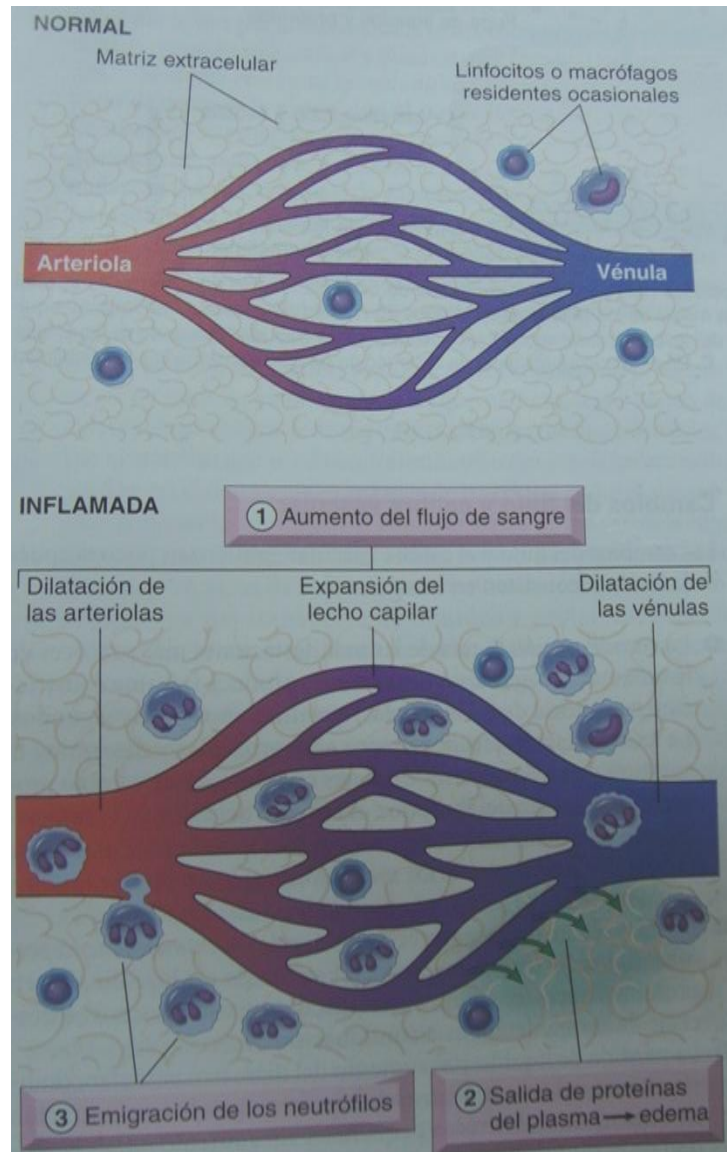


Figura 4. Manifestaciones locales de la inflamación

Fuente: Patología Estructural y funcional Robbins y Cotran

Reacciones de los Vasos en la Inflamación Aguda

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

En la inflamación los vasos sufren una serie de cambios que tratan de maximizar la salida de las proteínas plasmáticas y las células circulantes de la circulación para llegar al foco de infección o lesión. La salida de líquido, proteínas y células desde el sistema vascular al tejido intersticial o las cavidades corporales se llama exudación. El exudado es un líquido extravascular con una elevada concentración de proteínas, que contiene restos celulares y muestra una elevada densidad específica. Su presencia indica un aumento de la permeabilidad normal de los pequeños vasos de la zona lesionada y, por tanto, una reacción inflamatoria. Por el contrario, el trasudado es un líquido pobre en proteínas (contiene sobre todo albumina), con escasas o nulas células y con una densidad específica baja. Es básicamente un ultrafiltrado de plasma sanguíneo que se debe a un desequilibrio osmótico o hidrostático en el vaso sin aumento de la permeabilidad vascular. El edema es un exceso de líquido en el espacio intersticial de los tejidos o las cavidades serosas; puede ser un exudado o un trasudado. El pus, un exudado purulento, es un exudado inflamatorio rico en leucocitos (sobre todo neutrofilos), restos de células muertas, y en muchos casos microbios.²⁴⁻²⁷⁻²⁰

Las reacciones vasculares de la inflamación aguda incluyen cambios del flujo y la permeabilidad de los vasos.

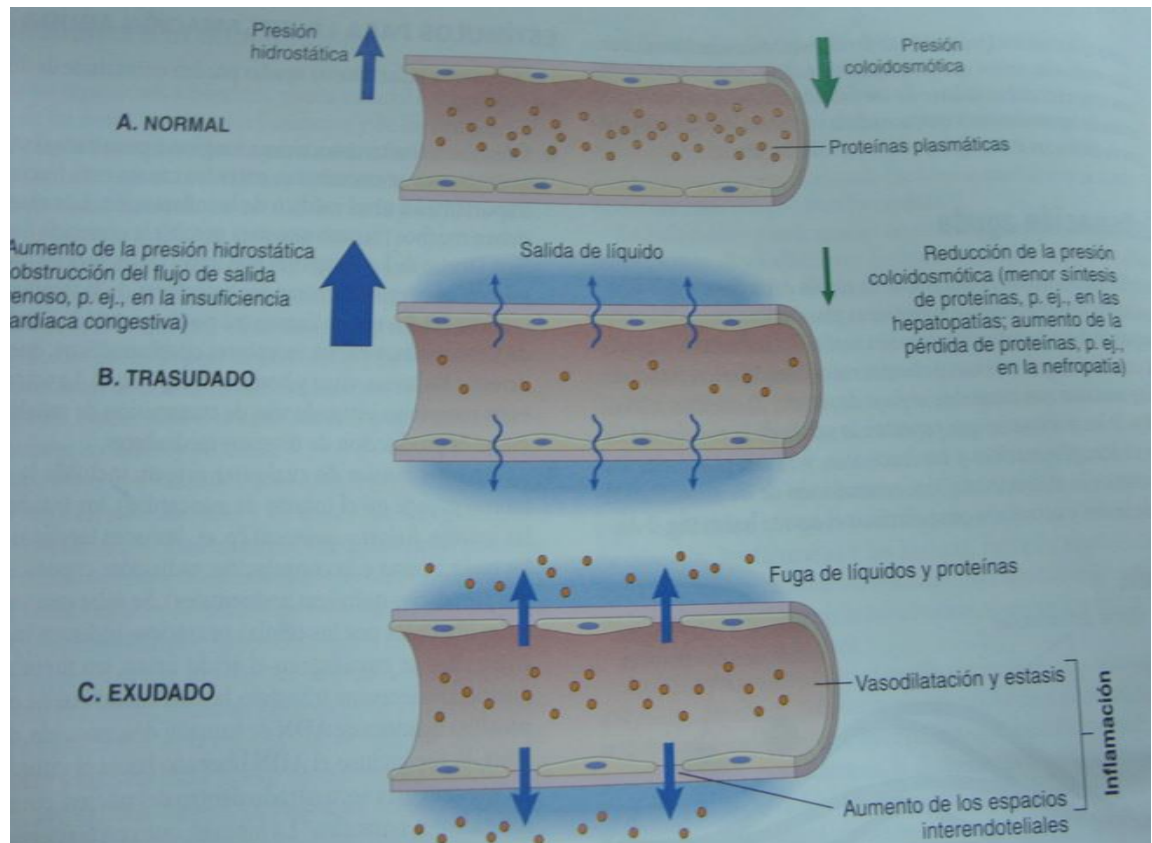


Figura 5. Cambios vasculares en la inflamación aguda

Fuente: Patología Estructural y funcional Robbins y Cotran

Cambios del Flujo y Calibre Vascular

Comienzan poco después de la lesión y consisten en lo siguiente:

- La vasodilatación es una de las manifestaciones más precoces de la inflamación aguda; en ocasiones se produce tras una constricción transitoria de las arteriolas, que dura unos pocos segundos. La vasodilatación afecta primero a las arteriolas y determina la apertura de nuevos lechos capilares en la zona. Este cambio provoca un aumento del flujo, que es la causa del calor y el enrojecimiento (eritema) en el foco inflamatorio. La vasodilatación se induce por acción de varios mediadores, sobre todo histamina y óxido nítrico (NO), sobre el músculo liso vascular.²⁴⁻²⁷

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

- La vasodilatación se sigue con rapidez de un aumento de la permeabilidad de los microvasos, con salida de un líquido rico en proteínas hacia los tejidos extravasculares.
- La pérdida de líquido y el aumento del diámetro vascular condicionan un enlentecimiento del flujo de sangre, la concentración de los eritrocitos en los vasos pequeños y un aumento de la viscosidad de la sangre. Estos cambios condicionan la dilatación de los vasos pequeños, que están llenos de eritrocitos que se desplazan con lentitud en un proceso llamado *estasis*, que se conoce como congestión vascular (que provoca un enrojecimiento localizado) cuando se explora el tejido afectado.
- Cuando se desarrolla la estasis, se produce una acumulación de leucocitos, sobre todo neutrofilos, a lo largo del endotelio vascular. Al mismo tiempo las células endoteliales se activan por mediadores producidos en el foco de la infección y lesión tisular, y expresan una concentración mayor de moléculas de adherencia. Los leucocitos se adhieren al endotelio y poco después emigran a través de la pared hacia los tejidos intersticiales.²⁴

Aumento de la Permeabilidad Vascular

Varios mecanismos son responsables del aumento de la permeabilidad vascular.²⁴

- ❖ La contracción de las células endoteliales que aumenta los espacios interendoteliales es el mecanismo más frecuente de la fuga vascular y se activa por la histamina, la bradicinina, los leucotrienos, el neuropeptido, sustancia P y muchos otros mediadores químicos. Se llama respuesta inmediata transitoria, porque sucede poco después de la exposición al mediador y suele durar poco tiempo (15 – 30min). En algunos tipos de lesión leve (p.ej., tras quemaduras, radiación X o ultravioleta y exposición a determinadas toxinas bacterianas), la fuga vascular se produce tras un retraso de 2 – 12h y dura varias horas e incluso días; esta fuga tardía prolongada puede deberse a la contracción de las células endoteliales o a una lesión

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

endotelial leve. Las quemaduras solares de aparición tardía son un buen ejemplo de este tipo de fuga.

- ❖ *Lesiones endoteliales, que causan necrosis con desprendimiento de las células endoteliales.* Las lesiones directas del endotelio se producen en varios tipos de lesiones, como las quemaduras, o por acción de microbios que actúan de forma directa sobre las células endoteliales. Los neutrofilos que se adhieren al endotelio durante la inflamación pueden ocasionar también lesiones de las células endoteliales, amplificando así la reacción. En la mayor parte de los casos, la fuga empieza poco después de la agresión y persiste durante varias horas hasta que los vasos dañados sufren trombosis o reparación.
- ❖ *El aumento del transporte de líquidos y proteínas, llamado transcitosis, a través de la célula endotelial.* Este proceso puede realizarse a través de canales que corresponden a vesículas no revestidas y vacuolas interconectadas, que se llaman orgánulos vesiculovacuolares, muchas de las cuales se localizan cerca de las uniones intercelulares.²⁴⁻³⁰

Respuestas de los Vasos Linfáticos

El sistema constituido por los linfáticos y los ganglios filtra y vigila los líquidos extravasculares. Recuerde que los linfáticos normalmente drenan la pequeña cantidad de líquido extravascular que se sale de los capilares. En la inflamación, el flujo de linfa aumenta y contribuye a drenar el líquido de edema acumulado por el aumento de la permeabilidad vascular. Además del líquido, los leucocitos y los restos celulares, y también los microbios, pueden abrirse camino hacia la linfa. Los vasos linfáticos proliferan, igual que los vasos sanguíneos, durante las reacciones inflamatorias para manejar este exceso de carga. Los linfáticos pueden sufrir inflamación secundaria (linfangitis), igual que les sucede a los ganglios linfáticos de drenaje (linfadenitis). Los ganglios linfáticos inflamados suelen estar aumentados de tamaño por la hiperplasia de los folículos linfoides y el aumento del número de linfocitos y macrófagos. Esta constelación de alteraciones patológicas se llama

linfadenitis reactiva o inflamatoria. Para los clínicos, la existencia de un cordón rojo cerca de la piel indica una infección de la herida

Estos cordones siguen el trayecto de los canales linfáticos y se consideran diagnósticos de linfagitis; pueden asociarse a una hiperplasia dolorosa de los ganglios de drenaje, que indica linfadenitis.12-28-23

Reacciones de los Leucocitos en la Inflamación

Los leucocitos más importantes en las reacciones inflamatorias típicas son los que realizan la fagocitosis, como neutrofilos y macrófagos. Estos leucocitos ingieren y destruyen las bacterias y otros microbios y eliminan tejidos necróticos y sustancias extrañas. Los leucocitos también producen factores de crecimiento, que contribuyen a la reparación. Un precio que se paga por la potencia defensiva de los leucocitos es que cuando se activan de forma intensa, pueden inducir lesiones tisulares y prolongar la inflamación, porque los productos de los leucocitos que destruyen los microbios y los tejidos necróticos pueden ser origen también de lesiones en los tejidos normales del anfitrión.

El proceso de participación de los leucocitos en la inflamación incluye: reclutamiento de la sangre a los tejidos extravasculares; reconocimiento de los microbios y tejidos necróticos; y eliminación del agente lesivo.

Reclutamiento de los Leucocitos a los sitios de Infección y Lesión

El viaje que realizan los leucocitos desde la luz vascular al tejido intersticial, que se denomina extravasación, se puede dividir en los siguientes pasos:

1. En la luz: marginación, rodamiento y adherencia al endotelio. El endotelio vascular en situación normal no activada no se une a las células circulantes ni impide su paso. Durante la inflamación, el endotelio se activa y se puede ligar a los leucocitos, algo esencial para que estos consigan salir de los vasos.
2. Migración a través del endotelio y la pared vascular
3. Migración dentro de los tejidos en dirección a un estímulo quimiotáctico. 24

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

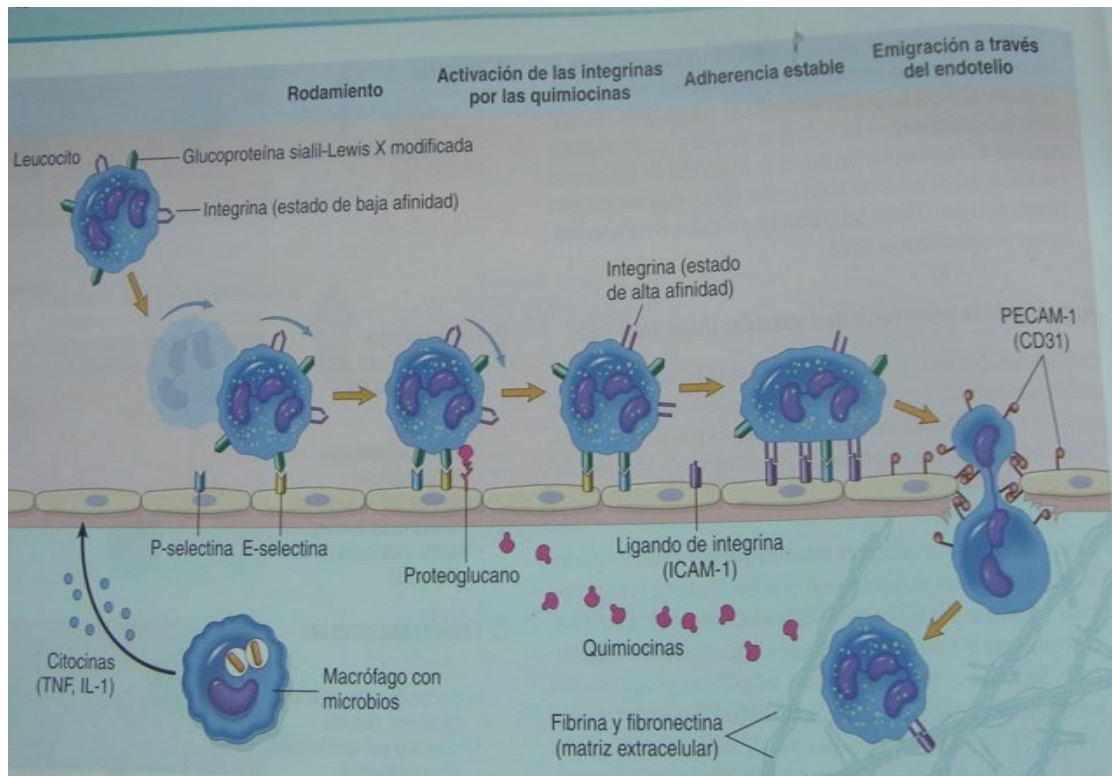


Figura 6. Migración celular a los sitios de inflamación

Fuente: Patología Estructural y funcional Robbins y Cotran

Adherencia de leucocitos al endotelio. En la sangre que fluye con normalidad dentro de las vénulas, los eritrocitos se limitan a una columna axial central, desplazando los leucocitos hacia la pared del vaso. Dado que el flujo de sangre se retrasa desde el principio en la inflamación (estasis), se produce un cambio de las condiciones hemodinámicas (se reducen las fuerzas de cizallamiento de la pared) y más leucocitos se localizan en la periferia siguiendo la superficie endotelial. Este proceso de redistribución de los leucocitos se llama marginación. Posteriormente, los leucocitos individuales y en hilera se adhieren de forma transitoria al endotelio, del que se vuelven a separar para unirse de nuevo, de forma que ruedan sobre la pared del vaso. Por último, las células se detienen en un punto al que se adhieren con firmeza (como si fueran cantos rodados sobre los cuales la corriente pasa sin movilizarlos). La adherencia de los leucocitos a las células endoteliales viene

mediada por moléculas de adherencia complementarias en los dos tipos celulares, cuya expresión se induce por unas proteínas secretadas, que se llaman citocinas. Las citocinas son secretadas por células de los tejidos como respuesta a los microbios y otros agentes lesivos, de forma que se garantice que los leucocitos son reclutados hacia los tejidos en los que estos estímulos aparasen. Las interacciones de rodamiento iniciales vienen mediadas por una familia de proteínas llamadas *selectinas*.²⁴

Migración de los leucocitos a través del endotelio. El siguiente paso del proceso de reclutamiento de los leucocitos es la migración de los leucocitos a través del endotelio, un proceso llamado *transmigración o diapédesis*. La transmigración de los leucocitos se produce fundamentalmente a través de las vénulas poscapilares. Las quimiocinas actúan sobre los leucocitos adheridos y estimulan la migración de las células a través de los espacios interendoteliales a favor del gradiente de concentración químico, es decir, hacia el foco lesional o de infección en el que se están produciendo las quimiocinas. Varias moléculas de adherencia presentes en las uniones intercelulares entre las células endoteliales participan en la migración de los leucocitos. Dentro de ellas se incluyen un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas llamado PECAM-1 (molécula de adhesión a las células endoteliales de las plaquetas) o CD31 y varias moléculas de adherencia junturales. Tras atravesar el endotelio, los leucocitos perforan la membrana basal, posiblemente mediante la secreción de colagenasas, y acceden al tejido extravascular. Entonces, las células migran hacia el gradiente quimiotáctico generado por las quimiocinas y se acumulan a nivel extravascular. En el tejido conjuntivo, los leucocitos se pueden adherir a la matriz extracelular mediante la unión de las integrinas y CD44 a las proteínas de la matriz. Por tanto, los leucocitos, quedan retenidos en el lugar donde se les necesita. 24-1-20

Quimiotaxis de los Leucocitos. Tras abandonar la circulación los leucocitos migran por los tejidos hacia el foco de lesión por un proceso llamado Quimiotaxis, que se define como un movimiento orientado según un gradiente químico. Las sustancias exógenas y endógenas se pueden comportar como quimiotaxinas. Los agentes

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

exógenos más frecuentes son los productos bacterianos incluidos péptidos que presentan un residuo N-formilmetionina en el extremo amino terminal, y algunos lípidos. Las quimiotaxinas endógenas incluyen diversos mediadores químicos:

1. Citocinas, sobre todo de la familia de las quimiocinas
2. Componentes del sistema del complemento, sobre todo C5a
3. Metabolitos del ácido araquidónico

Todos estos agentes quimiotácticos se ligan a siete receptores específicos acoplados a la proteína G transmembrana ligados a la superficie de los leucocitos. Las señales originadas en estos receptores condicionan la activación de segundos mensajeros que aumentan el calcio del citosol y activan guanosinas trifosforasas pequeñas de la familia Rac/Rho/cdc42 y numerosas cinasas. Estas señales inducen la polimerización de la actina, aumentando la concentración de actina polimerizada en el margen de avance de la célula y la localización de los filamentos de miosina en la parte posterior. El leucocito se desplaza extendiendo los filopodios, que tiran de la parte posterior de la célula en dirección de la extensión, de un modo muy similar a la forma de traccionar las ruedas delanteras en un vehículo de tracción delantera. El resultado neto es que los leucocitos migran hacia el estímulo inflamatorio en dirección al gradiente de quimiotaxinas producidas a nivel local.

La naturaleza del infiltrado leucocitario sufre modificaciones según la edad de la respuesta inflamatoria y el tipo de estímulo. En la mayor parte de las formas de inflamación aguda predominan los neutrófilos en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6 – 24 h, y se sustituyen por monocitos a las 24 – 48h. Existen varios motivos que justifican la aparición temprana de neutrófilos, son más abundantes en la sangre, responden con más rapidez a las quimiocinas y se pueden ligar de forma más firme a las moléculas de adherencia que se inducen con rapidez sobre las células endoteliales, como las selectinas P y E. tras entrar en los tejidos, los neutrófilos sobreviven poco tiempo; sufren apoptosis y desaparecen en 24 – 48h. Los monocitos no solo sobreviven más tiempo, sino que pueden proliferar dentro de los tejidos y se convierten de este modo en la población dominante de las reacciones inflamatorias

crónicas. Sin embargo, existen algunas excepciones a este patrón de infiltración celular. En algunas infecciones como las producidas por *Pseudomonas*, el infiltrado celular está dominado por los neutrófilos que se reclutan de forma continua durante varios días; en las infecciones víricas, los linfocitos pueden ser las primeras que llegan; en algunas reacciones de hipersensibilidad, los eosinófilos pueden ser el tipo celular fundamental.²⁴

Los conocimientos moleculares sobre el reclutamiento de los leucocitos y su migración han permitido identificar un gran número de posibles dianas terapéuticas para controlar la inflamación lesiva.

Los agentes que bloquean el TNF, una de las principales citocinas implicadas en el reclutamiento de los leucocitos, son uno de los tratamientos con más éxitos que se ha conseguido nunca para las enfermedades inflamatorias crónicas, y los antagonistas de las integrinas de los leucocitos, las selectinas y las quimiocinas se han autorizado para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias o el uso en ensayos clínicos. Es predecible que estos antagonistas no solo tengan el efecto deseado de controlar la inflamación, sino que también comprometan la capacidad de los pacientes tratados de defenderse frente a los microbios, que es la función fisiológica evidente de la respuesta inflamatoria.

Reconocimiento de los Microbios y Tejidos Muertos

Cuando se reclutan los leucocitos (neutrófilos y monocitos) hacia un foco de infección o muerte celular, estos se deben activar para realizar sus funciones. Las respuestas de los leucocitos comprenden dos series de acontecimientos secuenciales:

1. Reconocimiento de los agentes lesivos, que emiten señales para,
2. Activar a los leucocitos para que ingieran y destruyan a los agentes dañinos y amplifiquen la respuesta inflamatoria. ²⁴

Eliminación de los Agentes Lesivos

El reconocimiento de los microbios o las células muertas por los receptores que se han descrito antes induce varias respuestas en los leucocitos que se denominan en conjunto activación de los leucocitos. La activación se produce mediante una serie de

vías de transmisión de señales que se activan en los leucocitos y que condicionan un incremento del Ca citosólico y la activación de enzimas, como la proteína cinasa C y la fosfolipasa A. las respuestas funcionales que son más importantes para destrucción de los microbios y otros agentes ofensivos son la fagocitosis y la destrucción intracelular. Varias respuestas más ayudan en las funciones defensivas de la inflamación y pueden contribuir a sus consecuencias lesivas.

Fagocitosis: la fagocitosis implica tres pasos secuenciales.

1. Reconocimiento y unión de la partícula que debe ingerir el leucocito
2. Englobamiento de la misma con posterior formación de una vacuola fagocítica y;
3. Destrucción o degradación del material ingerido. 24

Finalización de la Respuesta Inflamatoria Aguda

Cabe suponer que este sistema de defensa del anfitrión tan potente, con una capacidad inherente de provocar lesiones tisulares, necesita unos controles estrechos para reducir este daño. En parte, la inflamación disminuye sencillamente porque los mediadores inflamatorios se producen en brotes rápidos, solo mientras persiste el estímulo, porque su semivida es corta y porque se degradan tras su liberación. La semivida de los neutrofilos en los tejidos también es corta y mueren mediante apoptosis a las pocas horas de salir de la sangre. Además, conforme se desarrolla la inflamación, el mismo proceso activa una serie de señales de interrupción que al final la terminan. Estos mecanismos de terminación activa incluyen un cambio del tipo de metabolitos del ácido araquidónico elaborados, que pasan de los leucotrienos proinflamatorios a las lipoxinas antiinflamatorias. 24--30

2.3.2.-MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

Tras describir la secuencia de acontecimientos de la inflamación aguda, pasamos a describir los mediadores químicos responsables de estas reacciones. Se han descrito muchos mediadores y todavía no se comprende por completo como funcionan de forma coordinada.²⁶

- Los mediadores se generan a partir de células o de proteínas plasmáticas. Los mediadores de origen celular normalmente están secuestrados dentro de gránulos intracelulares y se pueden secretar con rapidez mediante exocitosis de los gránulos (p.ej., histamina en los gránulos de los mastocitos) o sintetizarse de nuevo como respuesta a un estímulo.

Los principales tipos celulares que producen mediadores de la inflamación aguda incluyen plaquetas, neutrófilos, monocitos, macrófagos y mastocitos, pero las células mesenquimatosas (endotelio, músculo liso, fibroblastos) y la mayor parte de los epitelios pueden elaborar algunos de los mediadores de forma inducida. Los mediadores de origen plasmático (proteínas de complemento, cininas) se producen fundamentalmente a nivel hepático y aparecen en la circulación como precursores inactivos, que se deben activar, en general, a través de una serie de roturas proteolíticas, para adquirir sus propiedades biológicas.²⁵⁻³⁰

- Los mediadores activos se producen en respuesta a diversos estímulos, entre los cuales se incluyen productos microbianos, sustancias liberadas en las células necróticas y proteínas de los sistemas del complemento, las cininas y la coagulación, que a su vez se activan gracias a los microbios y tejidos lesionados. La necesidad de que los microbios o tejidos muertos se comporten como estímulos iniciales garantiza que la inflamación sólo se active en condiciones normales cuando se necesita y en el sitio preciso.

- Un mediador puede estimular la liberación de otros mediadores. Por ejemplo, la citocina TNF actúa sobre las células endoteliales e induce la producción de otra citocina, IL-1 y muchas quimiocinas. Los mediadores secundarios pueden realizar las mismas acciones que los mediadores iniciales o tener actividades distintas o incluso contrarias. Estas cascadas permiten amplificar, o en algunos casos, contraer la acción inicial de un mediador.25-30
- Los mediadores muestran dianas celulares distintas. Pueden actuar sobre uno o pocos tipos e célula diana, tener diversas dianas e incluso actuar de forma distinta en los diversos tipos celulares.25-30
- Cuando se activan y liberan de las células, la mayor parte de estos mediadores sobreviven poco tiempo. Se degradan con rapidez (p. ej., los Metabolitos del ácido araquidónico) o se inactivan por enzimas (la cininasa inactiva la bradicina) o son barridos por otros mecanismos (p.ej., los antioxidantes barren los Metabolitos del oxígeno tóxicos) o inhibidos (p.ej., las proteínas reguladoras del complemento rompen y degradan los componentes del complemento activados). Por tanto, existe un sistema de comprobaciones y equilibrios que regula las acciones de los mediadores.25-30

Mediadores de Origen Celular

Aminas Vasoactivas: Histamina y Serotonina

Las dos principales aminas Vasoactivas, que se llaman así porque tienen acciones importantes sobre los vasos, son la histamina y la serotonina. Se almacenan en forma de moléculas preformadas en las células y por eso se encuentran dentro de los primeros mediadores que se liberan durante la inflamación. Las principales fuentes de histamina son los mastocitos que aparecen en condiciones normales en el tejido conjuntivo adyacente a los vasos sanguíneos. También se encuentra en los basófilos de la sangre y las plaquetas. La histamina se encuentra en los gránulos de los mastocitos y se libera mediante desgranulación en respuesta a diversos estímulos, como:

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

1. Lesiones físicas, como traumatismo, frío o calor;
2. Unión de anticuerpos a los mastocitos, que es la base de las reacciones alérgicas
3. Fragmentos del complemento llamados *anafilatoxinas*.
4. Proteínas liberadas de histamina derivadas de los leucocitos;
5. Neuropeptidos

La histamina induce la dilatación de las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vénulas. Se considera el principal mediador de la fase transitoria inmediata del aumento de la permeabilidad vascular, que da lugar a las hendiduras entre las células endoteliales de las vénulas. Sus efectos vasoactivos vienen mediados principalmente por la unión de los receptores H₁ en el endotelio microvascular.

La serotonina (5 – hidroxitriptamina) es un mediador vasoactivo preformado cuyas acciones se parecen a las de la histamina. Esta en las plaquetas y algunas células neuroendocrinas, como las del aparato digestivo, y en los mastocitos de los roedores, pero no de las personas. La liberación de serotonina (e histamina) de las plaquetas se estimula cuando las plaquetas se agregan tras entrar en contacto con el colágeno, la trombina, la adenosina difosfato y los complejos antígeno – anticuerpo. Por tanto, la reacción de liberación de las plaquetas, que constituye un elemento clave de la coagulación también aumenta la permeabilidad vascular y representa una de las múltiples vinculaciones entre la coagulación y la inflamación.

Metabolitos de ácido araquidónico (AA): prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas
Cuando se activan las células por diversos estímulos, como los productos microbianos y diversos mediadores de la inflamación, el AA de la membrana se convierte con rapidez, por acción enzimática y da lugar a prostaglandinas y leucotrienos. Estos mediadores lipídicos con actividad biológica se comportan como señales intracelulares o extracelulares, que influyen sobre diversos procesos biológicos, incluida la inflamación y la hemostasia.

El AA es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos, que se obtiene de la dieta o a partir de la conversión del ácido graso esencial ácido linoleico. No se encuentra en

forma libre en la célula, si no que se suele esterificar con los fosfolípidos de la membrana. Los estímulos mecánicos, químicos y físicos u otros mediadores, liberan el AA de los fosfolípidos de las membranas mediante la acción de las fosfolipasas celulares, sobre todo la fosfolipasa A2. Las señales bioquímicas implicadas en la activación de la fosfolipasa A2 incluyen el aumento del Ca^{2+} citoplasmático y la activación de distintas cinasas en respuesta a estímulos externos. Los mediadores derivados del AA llamados también eicosanoides, son sintetizados por dos tipos de enzimas fundamentales: ciclooxigenasas (que generan las prostaglandinas) y lipooxigenasas (que producen los leucotrienos y las lipoxinas). Los eicosanoides se ligan a receptores acoplados a la proteína G en muchos tipos celulares y pueden medir prácticamente todos los pasos de la inflamación.

- Las prostaglandinas (PG) se producen por los mastocitos, macrófagos, células endoteliales y muchos otros tipos celulares, y participan en las reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación. Se producen por las acciones de dos ciclooxigenasas, la COX-1 que se expresa de forma constitutiva y la COX-2 inducible. Las prostaglandinas se dividen en series según sus características estructurales y se codifican con letras (PGD, PGE, PGF, PGG y PGH) y con un número subíndice (p.ej., 1,2) que indica el número de dobles enlaces del compuesto. Las más importantes para la inflamación son PGE_2 , PGD_2 , PGF_2 , PGI_2 (prostaciclina) y TxA_2 (tromboxano), cada uno de los cuales se genera mediante la acción de una enzima específica en un producto intermedio de la vía. Algunas de estas enzimas muestran una distribución tisular limitada.²⁴⁻²⁶
- Las enzimas lipooxigenasas son responsables de la producción de los leucotrienos, que se secretan principalmente en los leucocitos, son sustancias que atraen a los leucocitos y que, además, ejercen efectos vasculares. Existen tres lipooxigenasas distintas, de las que en los neutrófilos predomina la 5-lipooxigenasa. Esta enzima convierte el AA en ácido 5-hidroxi-eicosatetraenoico, que es quimiotáctico para los neutrófilos y el precursor de los leucotrienos. LTB_4 es un potente quimiotáctico y activador

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

de los neutrofilos, que condiciona la agregación y adherencia de las células al endotelio venular, la producción de ERO y la liberación de enzimas lisosómicas.

- Los leucotrienos que contienen cisteinilo provocan una intensa vasoconstricción; broncoespasmo (importante en el asma) y aumentan la permeabilidad vascular. La fuga vascular igual que sucede con la histamina, se limita a las vénulas. Los leucotrienos aumentan la permeabilidad vascular e inducen bronco-espasmos con mucha más potencia que la histamina.
- Las lipoxinas se generan a partir del AA por la vía de las lipooxigenasas, pero, a diferencia de los leucotrienos y prostaglandinas, las lipoxinas son inhibitoras de la inflamación. También son especiales porque se necesitan dos poblaciones celulares para la síntesis transcelular de estos mediadores. Los leucocitos, sobre todo los neutrofilos, producen sustancias intermedias en las síntesis de las lipoxinas, que se convierten a lipoxinas por las plaquetas que interaccionan con los leucocitos. Las principales acciones de las lipoxinas son inhibir el reclutamiento de los leucocitos y los componentes celulares de la inflamación. Inhiben la Quimiotaxis de los neutrofilos y la adherencia al endotelio. Se describe una relación inversa entre la producción de lipoxina y leucotrienos, lo que sugiere que las lipoxinas pueden ser reguladoras negativas endógenos de los leucotrienos y desempeñar así un papel en la resolución de la inflamación. 24

Muchos fármacos antiinflamatorios actúan inhibiendo la síntesis de eicosanoides:

- Los inhibidores de la ciclooxigenasa incluyen ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como indometacina.
- Inhiben tanto COX-1 como COX-2 y así pueden inhibir la síntesis de prostaglandinas; el ácido acetilsalicílico lo consiguen mediante la acetilación irreversible con inactivación de las ciclooxigenasas. Los inhibidores selectivos de COX-2 son una nueva clase de estos fármacos, y se ha

producido gran interés por COX-2 como diana terapéutica, porque se induce en diversos estímulos inflamatorios y falta en la mayor parte de los tejidos en condiciones normales “de reposo”. Por el contrario COX-1 se produce en respuesta a estímulos inflamatorios y se expresa de forma constitutiva en la mayor parte de los tejidos. Esta diferencia ha llevado a considerar que COX-1 es responsable de la producción de prostaglandinas implicadas en la inflamación y también en funciones homeostáticas (es decir, equilibrio hidroelectrolítico a nivel renal, citoprotección en el tubo digestivo), mientras que COX-2 participa en la síntesis de prostaglandinas solo en las reacciones inflamatorias. Si esta idea fuera exacta, los inhibidores selectivos de COX-2 podrían actuar como antiinflamatorios sin causar las toxicidades de los inhibidores no selectivos, como las úlceras gástricas. Sin embargo, estas diferencias no son absolutas y parece que COX-2 también desempeña algún papel en la homeostasia normal. Recientemente, los resultados de grandes ensayos clínicos han generado preocupación ante el aumento de riesgo de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares por los inhibidores selectivos de COX-2 lo que ha llevado a retirar del mercado de EE.UU. y otros países algunos de estos compuestos. Una posible explicación de este aumento del riesgo de trombosis arterial es que los inhibidores de COX-2 alteran la producción en las células endoteliales de prostaciclina, un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, mientras que no modifican la producción mediada por COX-1 en las plaquetas de TxA₂ un potente inductor de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. Por tanto, según esta hipótesis, una inhibición selectiva de COX-2 inclinaría la balanza hacia el tromboxano, induciendo la trombosis vascular, especialmente en pacientes con otros factores que aumentan el riesgo de trombosis.

- Inhibidores de la lipooxigenasa. La 5-lipooxigenasa no se afecta por los AINE y se han desarrollado muchos inhibidores nuevos de esta vía enzimática. Los fármacos que inhiben la producción de leucotrienos o

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

bloquean los receptores para los mismos se pueden emplear en el tratamiento del asma.

- Los inhibidores de amplio espectro incluyen corticoesteroides. Estos potentes antiinflamatorios pueden actuar reduciendo la transcripción de los genes que codifican COX-2, fosfolipasa A₂ citocinas proinflamatorias y las iNOS.
- Otra posibilidad para manipular las respuestas inflamatorias ha sido modificar la ingesta y el contenido de los lípidos de la dieta, aumentando el consumo de aceite de pescado. La explicación que se propone para el éxito de este abordaje es que los ácidos grasos poliinsaturados del aceite de pescado sirven como sustratos malos para la conversión a Metabolitos activos por las vías de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, mientras que son excelentes sustratos para la producción de unos productos lipídicos antiinflamatorios llamados resolvinas y protectinas.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

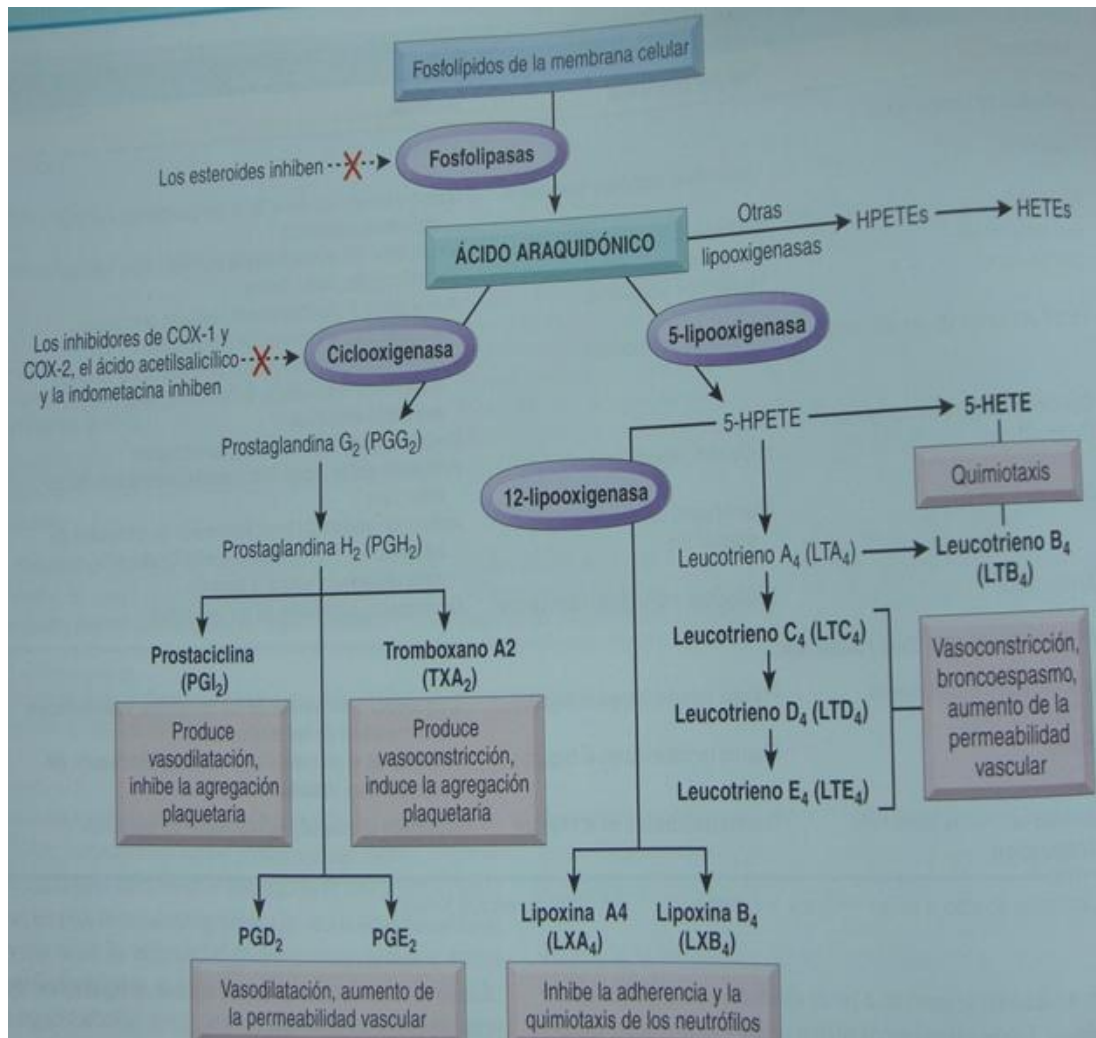


Figura 7. Mediadores químicos de la inflamación

Fuente: Patología Estructural y funcional Robbins y Cotran

Factor Activador de las Plaquetas (PAF)

El PAF es otro mediador derivado de los fosfolípidos. Su nombre deriva de que se descubrió como un factor que produce agregación plaquetaria, aunque ahora se sabe que realiza múltiples acciones antiinflamatorias. Diversos tipos celulares, incluidas las propias plaquetas, los basófilos, los mastocitos, los neutrófilos, los macrófagos y las células endoteliales, pueden producir PAF, tanto de forma secretada como ligada a la membrana. Además de la agregación plaquetaria, el PAF provoca

vasoconstricción y broncoconstricción, y con concentraciones extremadamente bajas, induce vasodilatación y aumento de la permeabilidad de las vénulas con una potencia entre 100 y 10.000 superior a la histamina. El PAF también aumenta la adherencia de los leucocitos al endotelio (al estimular la unión de los leucocitos mediada por integrinas), la Quimiotaxis, la desgranulación y el estallido respiratorio. Por tanto el PAF puede inducir la mayor parte de las reacciones vasculares y celulares de la inflamación. El PAF potencia también la síntesis de otros mediadores, en concreto de los eicosanoides, por los leucocitos y otras células. La importancia de PAF in vivo viene confirmada por la capacidad de los antagonistas sintéticos del receptor de PAF de inhibir la inflamación en algunos modelos experimentales. 24

Especies Reactivas del Oxígeno

Como se ha comentado antes, la función fisiológica de estas ERO en los leucocitos es destruir los microbios fagocitados, pero la liberación de estos potentes mediadores puede resultar lesiva para el anfitrión.

Están implicados en las siguientes respuestas de la inflamación:

- Lesión de las células endoteliales, con el consiguiente aumento de la permeabilidad vascular. Los neutrófilos adherentes, cuando se activan, no solo producen sus propias especies tóxicas, sino que estimulan la producción de ERO en las células endoteliales
- Lesiones de otros tipos celulares (células parenquimatosas, eritrocitos)
- Inactivación de las antiproteasas. Esto permite que exista una actividad proteasa no compensada con aumento de la destrucción de la matriz extracelular. En el pulmón, esta inhibición de las antiproteasas contribuye a la

Óxido Nítrico (NO)

El NO se descubrió como un factor liberado en las células endoteliales y que producía vasodilatación, por lo que se llamó factor relajante de origen endotelial. NO es un gas soluble que se produce no solo en las células endoteliales, sino también en los macrófagos y en algunas neuronas cerebrales. Tiene una acción paracrina sobre las células diana mediante la inducción de una guanosina monofosfato cíclica, que a su vez, inicia una serie de acontecimientos intracelulares que culminan en una respuesta, como la relajación de las células musculares lisas vasculares. Dado que la semivida de NO in vivo solo dura segundos, este gas solo actúa sobre células muy próximas al lugar en que se produce.

NO se sintetiza a partir de L-arginina mediante la enzima óxido nítrico sintasa (NOS). Existen tres tipos distintos de NOS: endotelial (eNOS), neuronal (nNOS) e inducible (iNOS). eNOS y nNOS se expresan de forma constitutiva en concentraciones bajas y se pueden activar con rapidez mediante un aumento del Ca^{2+} citoplasmático. Por el contrario iNOS se induce cuando los macrófagos y otras células se activan por las citocinas o productos microbianos.

NO realiza acciones dobles en la inflamación; relaja el músculo liso vascular e induce vasodilatación, por lo que contribuye a la reacción vascular pero también es un inhibidor del componente celular de las respuestas inflamatorias. NO reduce la agregación y la adherencia plaquetaria, inhibiendo varias características de la inflamación inducida por los mastocitos, e inhibe el reclutamiento de los leucocitos. Dadas estas acciones inhibitorias, se cree que la producción de NO es un mecanismo endógeno de control de las respuestas inflamatorias.

NO y sus derivados son microbicidas, de forma que NO es un mediador en la defensa del anfitrión contra las infecciones. Los leucocitos, y sobre todo, los neutrófilos y los macrófagos producen unas elevadas concentraciones de NO inducido por iNOS en respuesta a los microbios. 14-17-24

Citocinas y Quimiocinas

Las citocinas son proteínas producidas en muchos tipos celulares, que modulan las funciones de otros tipos celulares. Se sabe desde hace tiempo que están implicadas en las respuestas inmunitarias celulares, pero también se conocen sus efectos adicionales en la inflamación aguda y crónica. 24

Factor de Necrosis Tumoral e Interleucina-1

TNF e IL-1 son dos de las principales citocinas implicadas en la inflamación. Se producen principalmente en los macrófagos activados. La secreción de TNF e IL-1 se puede estimular por endotoxinas y otros productos microbianos, inmunocomplejos, lesiones físicas y diversos estímulos inflamatorios. Sus acciones más importantes sobre la inflamación incluyen sus efectos sobre el endotelio, los leucocitos y los fibroblastos, y la inducción de reacciones de fase aguda sistémicas. En el endotelio inducen un espectro de cambios, que se denominan activación endotelial. En concreto, inducen la expresión de las moléculas de adherencia endotelial; la síntesis de mediadores químicos, incluidas otras citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, eicosanoides y NO, producción de enzimas asociadas a la remodelación de la matriz y aumento de la trombogenicidad de superficie del endotelio. TNF también incrementa las respuestas de los neutrófilos frente a otros estímulos, como las endotoxinas bacterianas.

La producción de IL-1 se controla mediante un complejo celular multiproteico, que en ocasiones se llama “inflamosoma” y que responde a estímulos generados en los microbios y las células muertas. Este complejo activa proteasas, que pertenecen a las familias de las caspasas y que degradan el precursor inactivo sintetizado de novo de IL-1 para generar la citocina con actividad biológica. Las mutaciones de los genes que codifican los distintos miembros de este complejo de proteínas son la causa de los síndromes autoinflamatorios hereditarios, entre los cuales el mejor conocido es la fiebre mediterránea familiar. Las proteínas mutantes pueden activar de forma constitutiva las caspasas inflamatorias o interferir con la regulación negativa de este

proceso enzimático. El resultado neto es una producción de IL-1 no regulada. Los pacientes afectados presentan fiebre u otras manifestaciones sistémicas de la inflamación sin una provocación franca. Con el tiempo, alguno de estos pacientes desarrolla una amiloidosis, una enfermedad por depósito de proteínas extracelulares que, con frecuencia, es consecuencia de una inflamación persistente. Los antagonistas de IL-1 son eficaces en el tratamiento de estos trastornos, un excelente ejemplo de tratamiento dirigido de base molecular. El mismo complejo de inflamasona se puede activar mediante los cristales de urato en la enfermedad llamada gota, y también parece que la inflamación en este cuadro viene mediada, al menos en parte, por IL-1.

IL-1 y TNF inducen las respuestas de fase aguda asociadas a la infección o las lesiones. TNF regula también el equilibrio de energía al inducir la movilización de proteínas y lípidos y suprimir el apetito. Por tanto, una producción mantenida de TNF contribuye a la caquexia, una situación patológica caracterizada por pérdida de peso y anorexia, y que se asocia a algunas infecciones crónicas y procesos neoplásicos.

Quimiocinas: las quimiocinas son una familia de proteínas pequeñas, que actúan fundamentalmente como quimiotaxinas para distintos tipos específicos de leucocitos. Se han descrito unas 40 quimiocinas distintas y 20 receptores para las mismas. Se clasifican en 4 grandes grupos, según la disposición de los residuos de cisteína conservados de las proteínas maduras.

- Las quimiocinas C-X-C (llamadas también alfa-quimiocinas) tiene un residuo aminoácido que separa los dos primeros residuos de cisteína conservados. Las quimiocinas C-X-C actúan principalmente sobre los neutrofilos. IL-8 es típica dentro de este grupo. Se secreta por los macrófagos activados, las células endoteliales y otros tipos celulares, y determina la activación y Quimiotaxis de los neutrofilos, con una actividad limitada sobre los monocitos y eosinófilos. Sus inductores más importantes son los productos microbianos y otras citocinas, sobre todo IL-1 y TNF.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

- Las quimiocinas C-C (llamadas también beta-quimiocinas) conservan los dos primeros residuos de cisteína conservados adyacentes. Las quimiocinas C-C, entre las que se incluyen las proteínas atrayentes de monocitos (MCP-1), eotaxina proteína inflamatoria de los macrófagos y RANTES (regulada y expresada y secretada por los linfocitos T normales), suelen atraer a los monocitos, los eosinófilos, los basófilos y los linfocitos, pero no a los neutrófilos. Aunque la mayor parte de las quimiocinas de esta clase realizan acciones solapadas, la eotaxina recluta de forma selectiva a los eosinófilos.
- Las quimiocinas C (llamadas también γ -quimiocinas) carecen de dos (la primera y la tercera) de las cuatro cisteínas conservadas. Las quimiocinas C son relativamente específicas para los linfocitos.
- Las quimiocinas CX3C contienen 3 aminoácidos entre las dos cisteínas. El único miembro conocido de esta clase se llama fractalcina. Esta quimiocina existe en dos formas; la proteína ligada a la superficie celular puede inducirse sobre las células endoteliales por las citocinas inflamatorias e induce una potente adhesión de los monocitos y los linfocitos T; y una forma soluble, derivada mediante proteólisis de la proteína ligada a la membrana; con una potente acción atrayente química para estas mismas células. Las quimiocinas median sus actividades mediante la unión a siete receptores acoplados a la proteína G transmembranosa. Estos receptores (que se llaman CXCR o CCR para los receptores de las quimiocinas C-X-C y C-C) suelen mostrar unas especificidades de ligando solapadas y los leucocitos suelen expresar más de un tipo de receptor. Las quimiocinas realizan dos funciones fundamentales: estimulan el reclutamiento de los leucocitos en la inflamación y controlan la migración normal de las células a través de varios tejidos. Algunas quimiocinas se producen de forma transitoria en respuesta a estímulos inflamatorios e inducen el reclutamiento de los leucocitos en los sitios de inflamación.
- Otras quimiocinas se producen de forma constitutiva en los tejidos y actúan organizando los distintos tipos celulares en distintas regiones anatómicas de

los tejidos. En ambas situaciones, las quimiocinas pueden aparecer en altas concentraciones unidas a los proteoglicanos en la superficie de las células endoteliales y en la matriz extracelular. 24-31

Neuropéptidos

Los neuropéptidos se secretan en los nervios sensitivos y diversos leucocitos e intervienen en el inicio y la propagación de la respuesta inflamatoria. Los péptidos pequeños, como la sustancia P y la neurocina A, pertenecen a la familia de neuropéptidos taquicinas producidos en el sistema nervioso central y periférico. Las fibras nerviosas que contienen la sustancia P son muy abundantes en el pulmón y el tubo digestivo. La sustancia P realiza muchas funciones biológicas, incluida la transmisión de señales dolorosas, la regulación de la presión arterial, la estimulación de la secreción por células endocrinas y el aumento de la permeabilidad vascular. Las neuronas sensitivas pueden producir también otras moléculas proinflamatorias, como el producto del gen relacionado con la calcitonina; que se considera relacionan la percepción del estímulo doloroso con el desarrollo de respuestas protectoras del anfitrión. 24

Mediadores Derivados de las Proteínas Plasmáticas

Diversos fenómenos de la respuesta inflamatoria vienen mediados por proteínas plasmáticas pertenecientes a tres sistemas interrelacionados: el complemento, la cinina y los sistemas de la coagulación. 24

Sistema del complemento

El sistema del complemento está constituido por más de 20 proteínas, algunas de las cuales se llaman C1 a C9 con números consecutivos. Este sistema actúa en la inmunidad innata y adaptativa para la defensa frente a los patógenos bacterianos. En el proceso de activación del complemento se elaboran varios productos de degradación de las proteínas del complemento, que aumentan la permeabilidad vascular e inducen Quimiotaxis y opsonización.

Las funciones biológicas del sistema del complemento se clasifican dentro de tres grupos generales:

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

- *Inflamación.* C3a, C5a y, en menor medida, C4a son productos derivados de la degradación de los componentes correspondientes del complemento que estimulan la liberación de histamina en los mastocitos, aumentando de esta forma la permeabilidad vascular y provocando vasodilatación. Se denominan anafilatoxinas, porque sus efectos son similares a los de los mediadores de mastocitos implicados en la reacción llamada anafilaxia. C5a es también un potente factor quimiotáctico para los neutrofilos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Además, C5a activa la vía de la lipooxigenasa del metabolismo del AA en los neutrofilos y los monocitos, determinando la liberación adicional de mediadores inflamatorios.
- *Fagocitosis.* C3b y su producto de degradación iC3b (C3b inactivo), cuando se fijan a la pared de la célula microbiana, se comportan como opsoninas e inducen la fagocitosis por los neutrofilos y macrófagos, que expresan receptores de superficie para los fragmentos del complemento.
- *Lisis celular.* El depósito del CAM sobre las células hace que estas se vuelvan permeables al agua y los iones, y produce la muerte (lisis) de las mismas.

Dentro de los componentes del complemento, C3a y C5a son los mediadores más importantes de la inflamación. Además de los mecanismos ya comentados, C3 y C5 se pueden degradar por varias enzimas proteolíticas presentes dentro del exudado inflamatorio entre ellas se incluyen la plasmina y las enzimas lisosómicas liberadas por los neutrofilos. Por tanto, las acciones quimiotácticas del complemento y los efectos activadores del complemento de los neutrofilos pueden poner en marcha un ciclo que se autoperpetúa de reclutamiento de los neutrofilos.²⁶⁻³⁰

La activación del complemento está regulada de forma estrecha por proteínas reguladoras asociadas a células y circulantes las distintas proteínas reguladoras inhiben la producción de los fragmentos del complemento activo o eliminan los fragmentos que se depositan sobre las células. Estos reguladores se expresan en las células normales del anfitrión y están diseñados para prevenir las lesiones de los tejidos sanos en focos de activación del complemento. Las proteínas reguladoras

pueden verse superadas cuando se depositan grandes cantidades de complemento en las células y tejidos del anfitrión, como sucede en las enfermedades autoinmunitarias, en las que los individuos producen anticuerpos fijadores de complemento frente a sus propios antígenos tisulares. 24

Sistemas de la Coagulación y las Cininas

- La bradicinina, el C3a y el C5a (como mediadores del aumento de la permeabilidad vascular); C5a (como mediador de la Quimiotaxis); y trombina (que afecta a las células endoteliales y otros muchos tipos de células) posiblemente sean los mediadores más importantes in vivo.²³
- Es posible generar C3a y C5a mediante diversos tipos de reacciones: 1) reacciones inmunológicas, en las que participan anticuerpos y complemento; 2) activación de la vía alternativa y de la lectina del complemento por los microbios en ausencia de anticuerpos, y 3) agentes que no se relacionan de forma directa con las respuestas inmunitarias, como plasmina, calicreína y algunas proteasas de serina presentes en el tejido normal.²³
- El factor Hageman activado (factor XIIa) inicia cuatro sistemas implicados en la respuesta inflamatoria: 1) el sistema de las cininas, que produce cininas Vasoactivas; 2) el sistema de la coagulación, que induce la formación de trombina con propiedades inflamatorias; 3) el sistema fibrinolítico, que produce plasmina y degrada la fibrina para producir fibrinopéptidos inductores de la inflamación, y 4) el sistema del complemento, que produce anafilatoxinas y otros mediadores, algunos de los productos de esta iniciación, sobre todo la calicreína, pueden activar el factor de Hageman mediante retroalimentación y amplificar, de este modo la reacción.²³

2.3.3.-EVOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

- *Resolución completa.* En un mundo perfecto, todas las reacciones inflamatorias deberían terminar con recuperación hasta la normalidad del foco de inflamación aguda tras conseguir neutralizar y eliminar con éxito el estímulo lesivo. Esto se llama resolución, y es la evolución habitual cuando la agresión es limitada o de corta duración o cuando se ha producido poca destrucción tisular y las células parenquimatosas lesionadas pueden regenerar. La resolución implica la eliminación de restos celulares y microbios por los macrófagos, y la reabsorción del líquido de edema por los linfáticos.18-23
- *Cicatrización y sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis).* Sucede tras una destrucción importante al tejido, cuando la lesión inflamatoria afecta a los tejidos que no se pueden regenerar o cuando se produce la exudación de abundante fibrina hacia los tejidos o cavidades serosas (pleura, peritoneo), que no se puede eliminar bien. En todos estos casos, se produce un crecimiento de tejido conjuntivo hacia la zona de lesión o exudación que se convierte en una masa de tejido fibroso; este proceso se llama también organización.28-23
- La progresión de la respuesta a inflamación crónica. Puede producirse tras la inflamación aguda o ser una respuesta crónica desde el principio. La transición de agudo a crónico se produce cuando no se consigue resolver la respuesta inflamatoria aguda, por persistencia del agente lesivo o por alguna interferencia con el proceso de curación normal. Por ejemplo, la infección aguda bacteriana pulmonar puede empezar con un foco de inflamación aguda (neumonía), pero la incapacidad de resolverlo puede ocasionar una destrucción extensa del tejido con formación de una cavidad en la cual persiste una inflamación mantenida, que culmina en un absceso crónico

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

pulmonar. Otro ejemplo de inflamación crónica secundaria a un estímulo persistente es la úlcera péptica duodenal o gástrica. Las úlceras pépticas pueden persistir durante meses o años.²³⁻²⁴

3.-MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.-TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación es un estudio de tipo experimental, prospectivo y longitudinal

3.2.-POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1.-POBLACIÓN

La población del presente trabajo de investigación fueron pacientes que acudieron a la Universidad Católica Santiago de Guayaquil para ser sometidos a cirugía de terceros molares

3.2.2.-MUESTRA

Constituida por un número determinado de pacientes que acudieron a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil que cumplían con los criterios de inclusión

3.2.3.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de terceros molares inferiores
- El estudio se realiza en pacientes cuyas edades fluctúan entre 16 y 35 años
- Los sujetos sometidos al estudio no deben recibir administración parenteral de glucocorticoides o de AINES una semana antes de la intervención
- Pacientes que desean extraerse dos terceros molares (inferiores) en un mismo acto quirúrgico
- Pacientes que tengan dos terceros molares inferiores que desean extraerse un tercer molar en un acto bajo la administración del Aines, y luego en otro acto el otro tercer molar bajo la administración de la dexametasona

3.2.4.-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes alérgicos a los fármacos empleados: Dexametasona, Ibuprofeno, Azitromicina
- Pacientes con úlcera péptica
- Pacientes con enfermedades transmisibles

- Pacientes con enfermedades gastrointestinales durante el último año

3.3.-RECURSOS NECESARIOS

3.3.1.-RECURSOS HUMANOS

- Odontólogo asesor
- Estudiante – Ayudante principal
- Estudiante – Ayudante auxiliar

3.3.2.-RECURSOS FÍSICOS

- Pabellón Quirúrgico – Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

3.3.3.-MATERIALES Y EQUIPOS

Equipos empleados

- Unidad dental completa
- Esterilizadores
- Negatoscopio
- Succión quirúrgica

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Instrumental quirúrgico empleado

- Guantes estériles
- Mascarillas descartables
- Cartucho de anestesia local (Lidocaína 2%) con vasoconstrictor
- Agujas estériles largas
- Jeringa carpule
- Mango de bisturí
- Legra
- Elevadores: recto, de bandera, apicales
- Lima para hueso
- Fresas para hueso
- Sutura seda no reabsorbible 3-0
- Riñonera
- Jeringas de 20 cc
- Suero fisiológico

Fármacos a emplearse y materiales para administrarlos

- 20 ampollas de Dexametasona 4mg/1ml
- 20 ampollas Altrom (Ketorolaco 60mg)
- 80 ampollas de agua destilada de 5 cc
- 40 jeringuillas descartables 10 cc

Medición de factores

- Regla completamente flexible
- Cinta métrica
- Cámara fotográfica

3.4.-MÉTODO

- Se administraron 20 ampollas de Dexametasona a un grupo, y 20 ampollas de Altrom 60 mg vía endovenosa inmediatamente después de la cirugía
- Cada ampolla era diluida con agua destilada o solución salina en una jeringuilla de 10 cc
- Antes de la cirugía se le marcan puntos sobre el rostro del paciente que corresponden a: ángulo externo del ojo - ángulo de mandíbula, tragus - ala de la nariz. Se medían estos puntos, se registraba la máxima apertura bucal y se le preguntaba sobre el dolor (en una escala del 1 – 10). Tres y siete días después, el paciente vendría para ser valorado de la misma manera
- Se le indicaba al paciente los siguientes medicamentos:
 - Azitromicina 500 mg
 - Ibuprofeno 400 mg
- El paciente debe tomar la Azitromicina 24 horas antes de la intervención, y el Ibuprofeno 24 horas después de la intervención solo por dos días a una frecuencia de cada ocho horas por día.

Técnica quirúrgica

- Asepsia
- Antisepsia
- Colocación de campos
- Separación (Minnesota)
- Anestesia
- Incisión (tipo mixta: lineal + crevicular con descarga)
- Decolamiento
- Osteotomía

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

- Odontosección (si es necesario)
- Limpieza del lecho quirúrgico
- Sutura

4.-RESULTADOS

4.1 VALORACIÓN DE LOS PACIENTES PRE Y POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EDAD, SEXO (DEXAMETASONA)

EDAD Y SEXO								
Femenino			Andrea Carriel			16		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLO R (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	11	11	9.5	9.5	45	0		
3º DÍA	11	11	9.5	9.5	40	1		
7º DÍA	11	11	9.5	9.5	40	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO							
Femenino			Lizany Velásquez			20	
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)	ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)	APERTURA MÁXIMA (mm)		DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
			D	I			
						30	2
BASAL	10	10	11.5	11.5	47	0	
3º DÍA	10	10.1	11.5	11.5	34	2	
7º DÍA	10	10	11.5	11.5	47	0	

EDAD Y SEXO							
Femenino			Lourdes Otavalo			21	
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)	ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)	APERTURA MÁXIMA (mm)		DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
			D	I			
						30	2
BASAL	10.5	10.5	12	12	58	0	
3º DÍA	11	10.8	13	12.5	44	3	
7º DÍA	10.5	10.5	12	12	58	0	

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Caso clínico representativo

Cynthia vera

BASAL

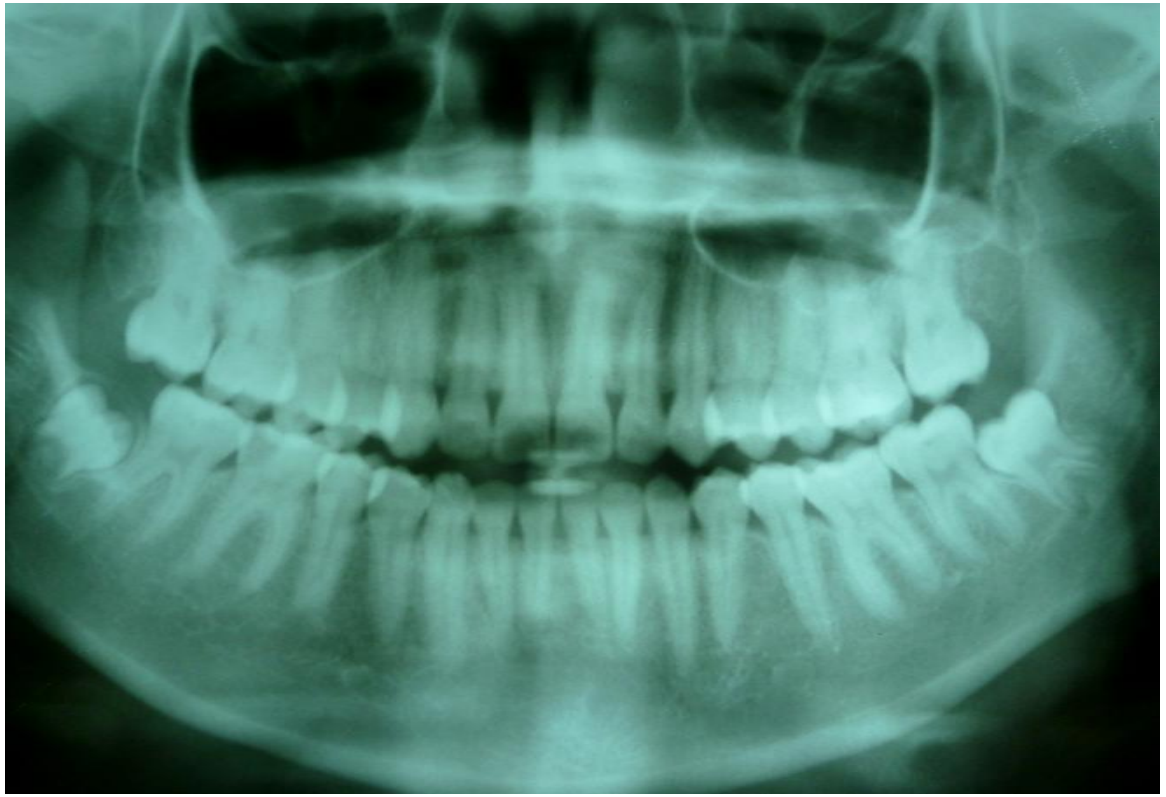


Figura 1. Radiografía Panorámica
Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores



Figura 2. Paciente Foto frontal antes de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda



Figura 3. Mediciones realizadas. Lado Derecho antes de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

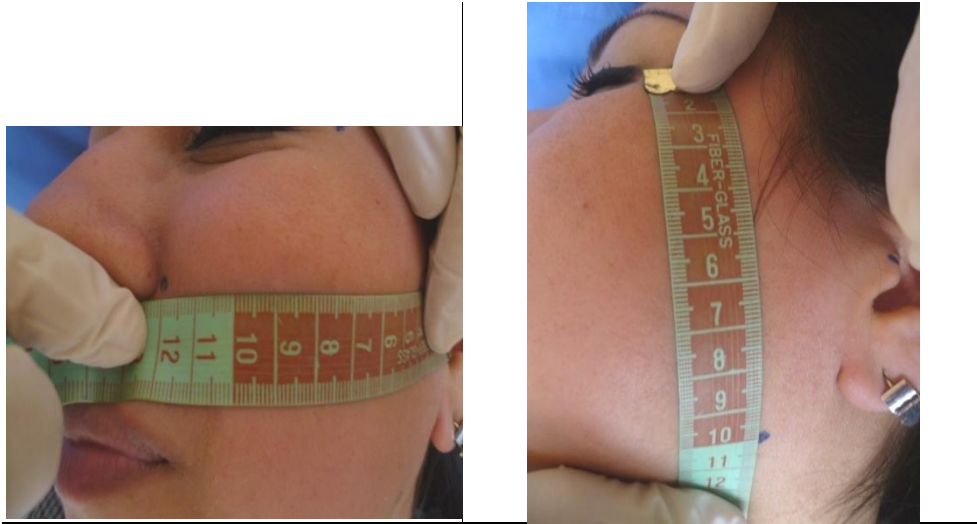


Figura 4. Mediciones realizadas. Lado izquierda antes de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda



Figura 5. Medición de la apertura máxima antes de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda



Figura 6. Administración vía endovenosa de la Dexametasona 4mg

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

3º DÍA



Figura 7. Paciente Foto frontal a las 72 h después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores



Figura 8. Mediciones realizadas. Lado derecho 72 horas después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

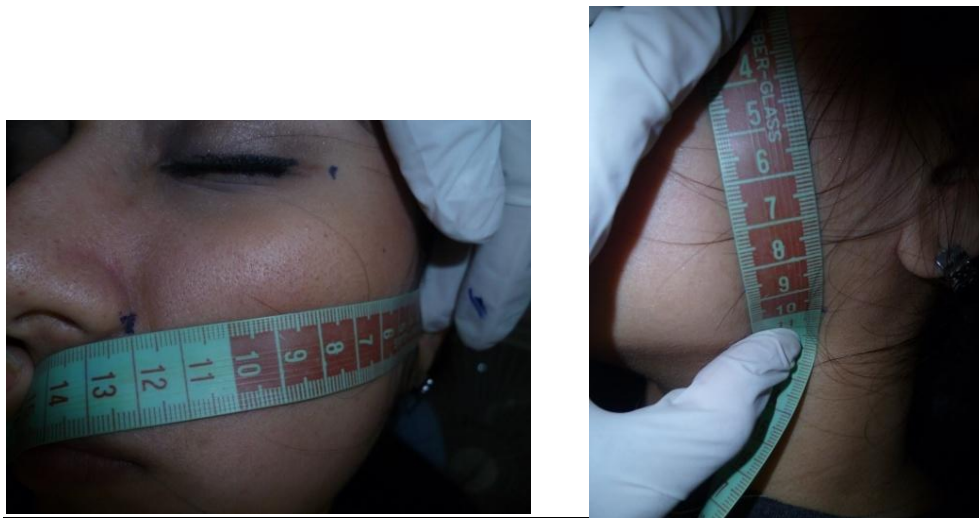


Figura 9. Mediciones realizadas. Lado izquierdo 72 horas después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

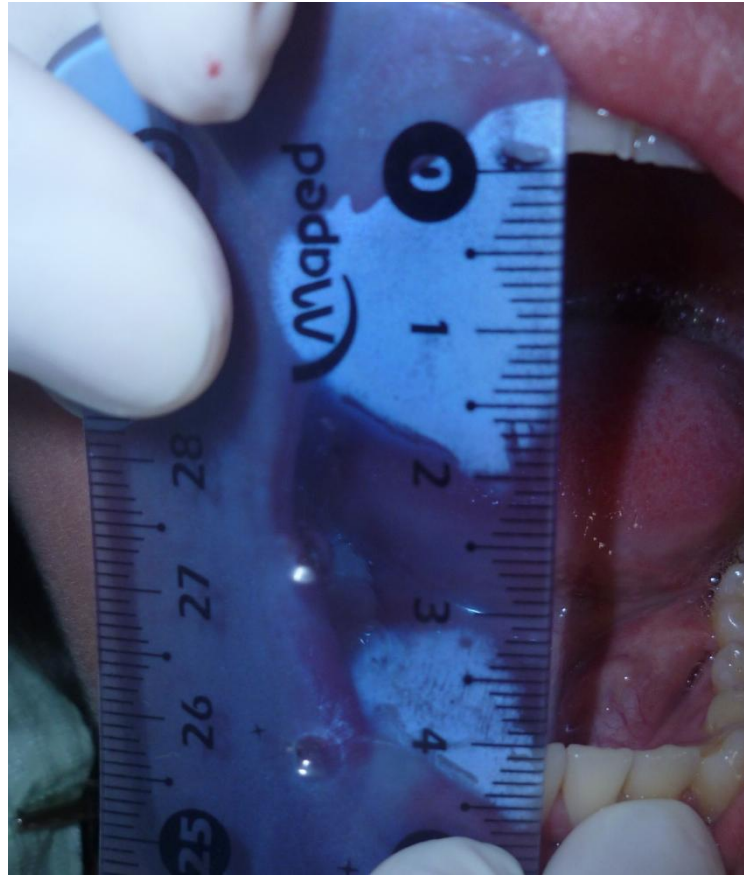


Figura 10. Medición de la apertura máxima 72 h después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

7º DÍA



Figura 11. Paciente Foto frontal 7 días después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda



Figura 12. Mediciones realizadas. Lado derecho 7 días después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores



Figura 13. Mediciones realizadas. Lado izquierdo 7 días después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

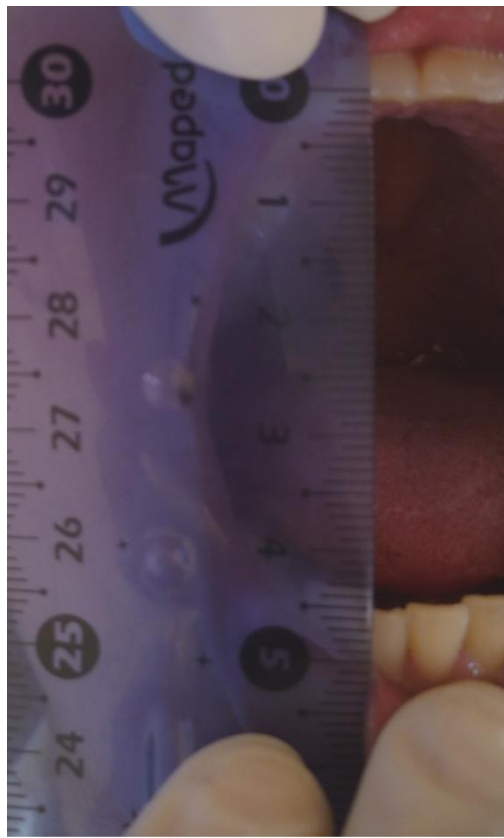


Figura 14. Medición de la apertura máxima 7 días después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Cynthia Vera			21		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	10	10	12	12	45	0		
3º DÍA	10	10	12	12	40	1		
7º DÍA	10	10	12	12	45	0		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Ruddy Pizarro			22		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL		11		11.5	34	0		
3º DÍA		11.3		11.5	34	1		
7º DÍA		11		11.5	34	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Stefany Carriel			22		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL	9.5		11		45	0		
3º DÍA	9.5		11		45	1		
7º DÍA	9.5		11		45	0		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Scarlet Gonzáles			23		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL		10.6		11.7	42	0		
3º DÍA		10.6		11.7	38	1		
7º DÍA		10.6		11.7	42	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Karen Castro			22		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL		10		12.5	40	0		
3º DÍA		10.6		12.5	30	1		
7º DÍA		10		12.5	40	0		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Inés Vivar			23		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL		9.5		11	38	0		
3º DÍA		9.5		11	34	1		
7º DÍA		9.5		11	38	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Andrea Salazar			28		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL		9.5		12	48	0		
3º DÍA		9.6		12	34	1		
7º DÍA		9.5		12	48	0		
Variación promedio								

EDAD Y SEXO								
Femenino			Priscila Brunnett			31		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL	9.5		11.5		41	0		
3º DÍA	9.5		11.5		38	1		
7º DÍA	9.5		11.5		41	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Karla Quiñónez			30		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL		11		9	40	0		
3º DÍA		11		9.5	30	1		
7º DÍA		11		9	40	0		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Bryan Motoche			20		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	9.5	9.5	12.5	12.5	50	0		
3º DÍA	10.5	11.2	12.5	12.5	42	1		
7º DÍA	9.5	9.5	12.5	12.5	50	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Masculino			José Salinas			21		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	10.5	10.5	11.5	11.5	43	0		
3º DÍA	10.5	10.5	11.5	11.5	43	1		
7º DÍA	10.5	10.5	11.5	11.5	43	0		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Marco Astudillo			22		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	10.5	10.5	11	11	54	0		
3º DÍA	10.8	10.5	11.5	11.5	39	1		
7º DÍA	10.5	10.5	11	11	54	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Masculino			Ezequiel Carrión			23		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	11	11	12	12	53	0		
3º DÍA	11	11	12	12	51	2		
7º DÍA	11	11	12	12	53	0		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Jhonathan Barahona			24		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL		12.8		10.5	30	0		
3º DÍA		12.8		10.5	30	1		
7º DÍA		12.8		10.5	30	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Masculino			Dimas Mite			25		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL		9.9		11	65	0		
3º DÍA		10.2		11	54	1		
7º DÍA		9.9		11	65	0		
Variación promedio								

EDAD Y SEXO								
Masculino			Erick Brunett			26		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	10.5	10.5	12	12	58	0		
3º DÍA	11	10.8	13	12.5	44	3		
7º DÍA	10.5	10.5	12	12	58	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Masculino			Jean Grunauer			33		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	9.5	9.5	12	12	0	58		
3º DÍA	9.5	9.5	12	12	1	52		
7º DÍA	9.5	9.5	12	12	0	58		

4.1.1.-VARIACIÓN PROMEDIO DE LAS MEDIDAS OBTENIDAS

Andrea Carriel						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3º DÍA	0	0	0	0	5	1
7º DÍA	0	0	0	0	5	0

Lizany Velásquez						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3º DÍA	0	0.1	0	0	13	2
7º DÍA	0	0	0	0	0	0

Lourdes Otavalo						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3º DÍA	0.5	0.3	1	0.5	14	3
7º DÍA	0	0	0	0	0	0

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Cynthia Vera						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0	0	0	0	5	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Ruddy Pizarro						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA		0.3		0	0	1
7° DÍA		0		0	0	0

Stefany Carriel						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0		0		0	1
7° DÍA	0		0		0	0

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Scarlet Gonzáles						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA		0		0	4	1
7° DÍA		0		0	0	0

Karen Castro						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA		0.6		0	10	1
7° DÍA		0		0	0	0

Inés Vivar						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA		0		0	4	1
7° DÍA		0		0	0	0

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Andrea Salazar						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA		0.6		0	14	1
7° DÍA		0		0	0	0

Priscila Brunnett						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0		0		3	1
7° DÍA	0		0		0	0

Karla Quiñónez						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA		0		0.5	10	1
7° DÍA		0		0	0	0

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Bryan Motoche						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	1	1.7	0	0	8	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

José Salinas						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0	0	0	0	0	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Marco Astudillo						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.3	0	0.5	0.5	15	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Ezequiel Carrión						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0	0	0	0	2	2
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Jhonathan Barahona						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA		0		0	0	1
7° DÍA		0		0	0	0

Dimas Mite						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA		0.3		0	11	1
7° DÍA		0		0	0	0

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Erick Brunnett						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.5	0.3	1	0.5	14	3
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Jean Grunauer						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0	0	0	0	6	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

En estos cuadros se nota que las variaciones más comunes en cuanto a los puntos anatómicos es: 0.5 cm – 0.3 cm y 0.6 cm

En estos cuadros se expresa que ocho personas tuvieron una limitación de la apertura bucal dentro del rango de 10 a 15 mm al tercer día, y al séptimo día no hubo pacientes con limitaciones significativas en la apertura. Lo que representa el 40% de los pacientes a quienes se les aplicó Dexametasona

4.2.-VALORACIÓN DE LOS PACIENTES PRE Y POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EDAD, SEXO (KETOROLACO 60 mg)

EDAD Y SEXO								
Femenino			Alison Cadena			16		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	9.5	9.5	12.1	12.1	44	0		
3º DÍA	10	10	12.3	12.3	25	3		
7º DÍA	9.6	9.8	12.1	12.1	39	0		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Daniela Álvarez			16		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	9.5	9.5	11	11	40	0		
3º DÍA	10	10	11	11	28	3		
7º DÍA	9.5	9.6	11	11	39	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Karla Collaguazo			18		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	8.7	8.7	11	11	38	0		
3º DÍA	9	9	12	12	24	3		
7º DÍA	8.7	8.7	11	11	34	1		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Tamara Abad			21		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	9.5	9.5	11.5	11.5	40	0		
3º DÍA	10	10	12	12	27	3		
7º DÍA	9.5	9.5	11.5	11.5	41	1		

Caso clínico representativo:

Valeria Conde

Basal

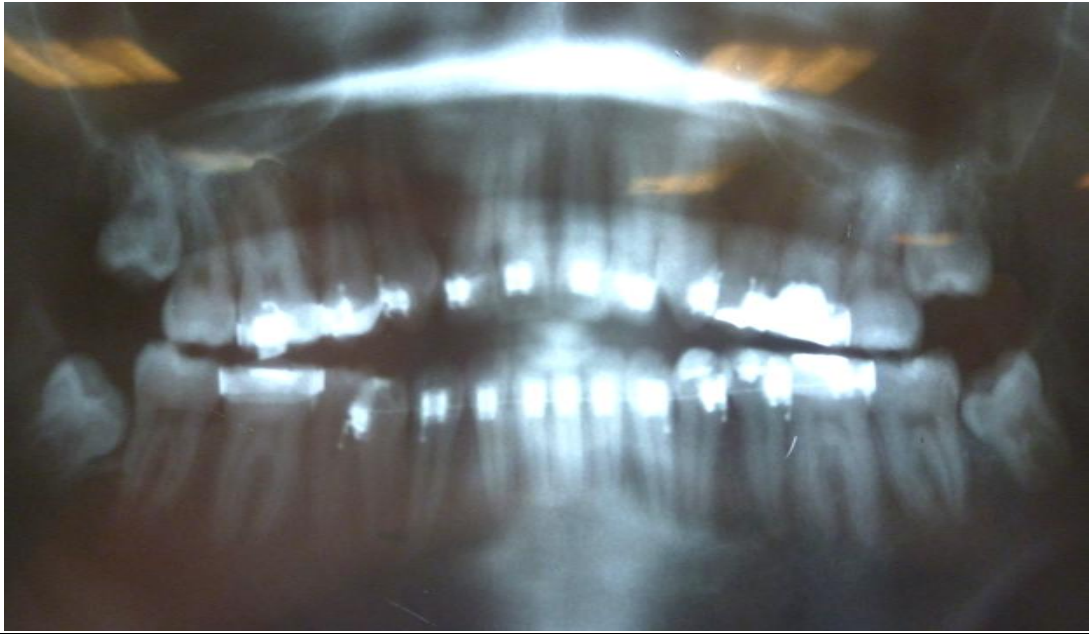


Figura 15. Radiografía Panorámica

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

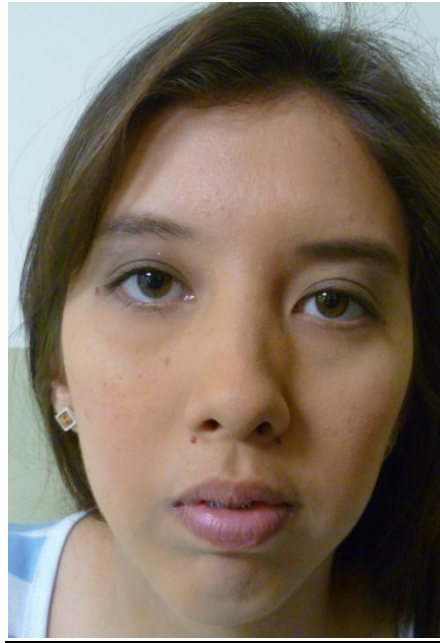


Figura 16. Paciente Foto frontal antes de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda



Figura 17. Mediciones realizadas. Lado derecho antes de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores



Figura 18. Mediciones realizadas. Lado izquierdo antes de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

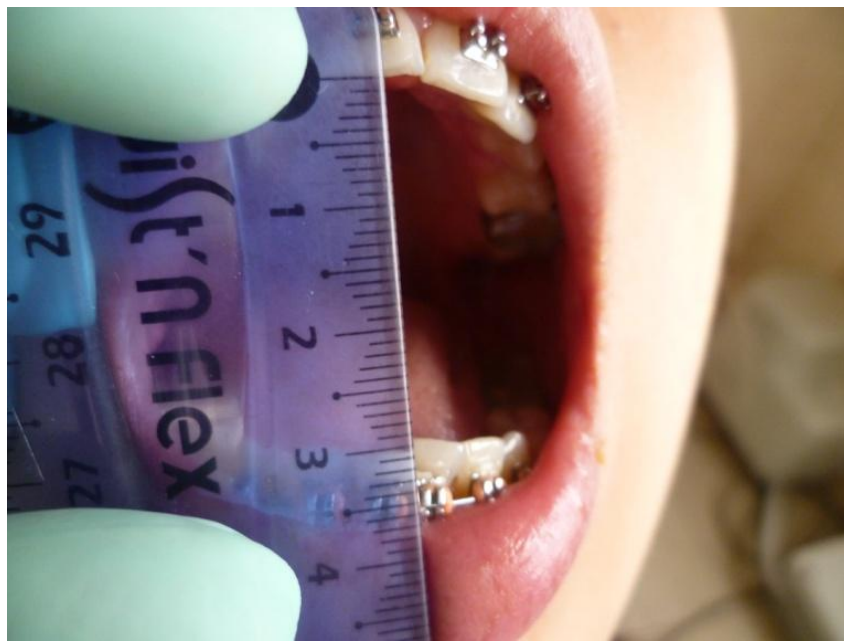


Figura 19. Medición de la apertura máxima antes de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda



Figura 20. Administración vía endovenosa del Ketorolaco 60 mg

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

3º DÍA



Figura 21. Paciente Foto frontal 72 h después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores



Figura 22. Mediciones realizadas. Lado derecho 72 h después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

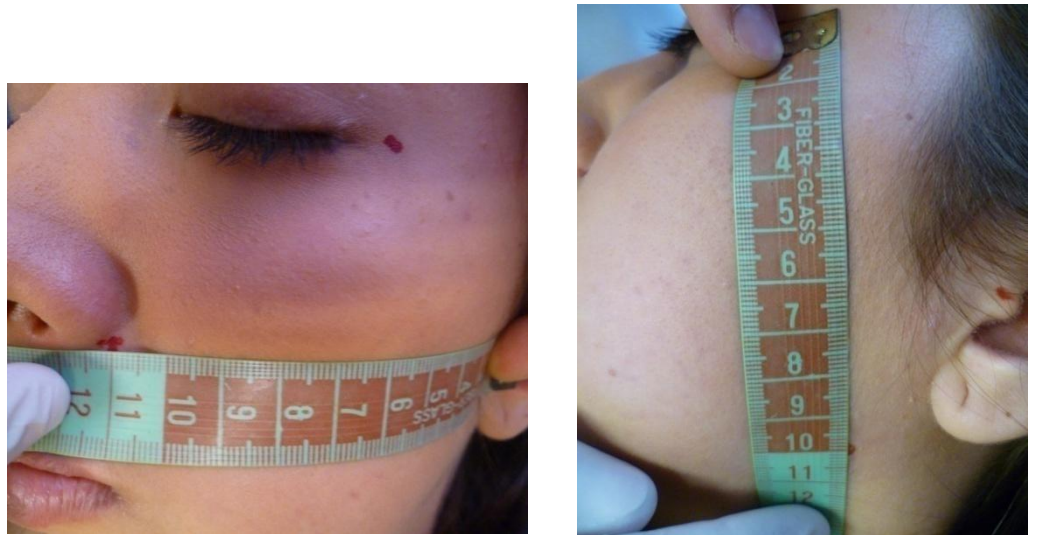


Figura 23. Mediciones realizadas. Izquierdo 72 h después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

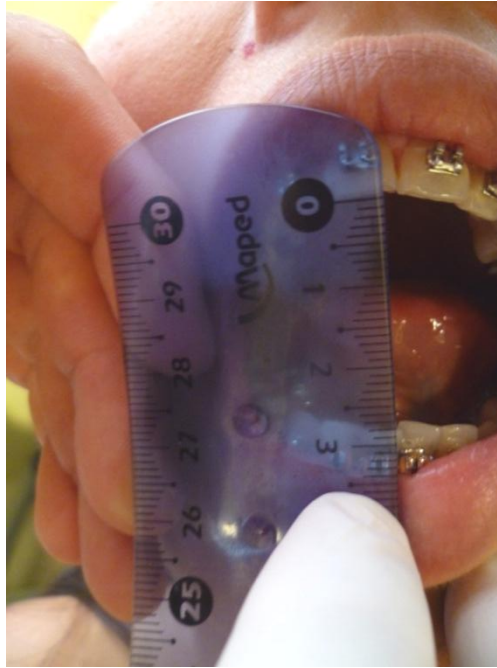


Figura 24. Medición de la apertura máxima 72 h después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

7º DÍA



Figura 25. Paciente Foto frontal 72 h después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

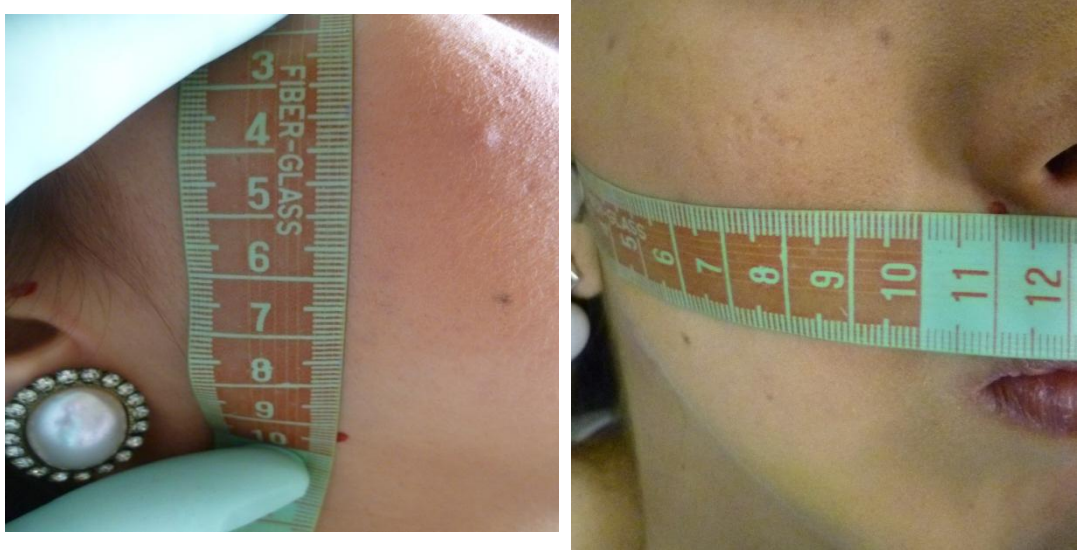


Figura 26. Mediciones realizadas. Lado derecho 7 días después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

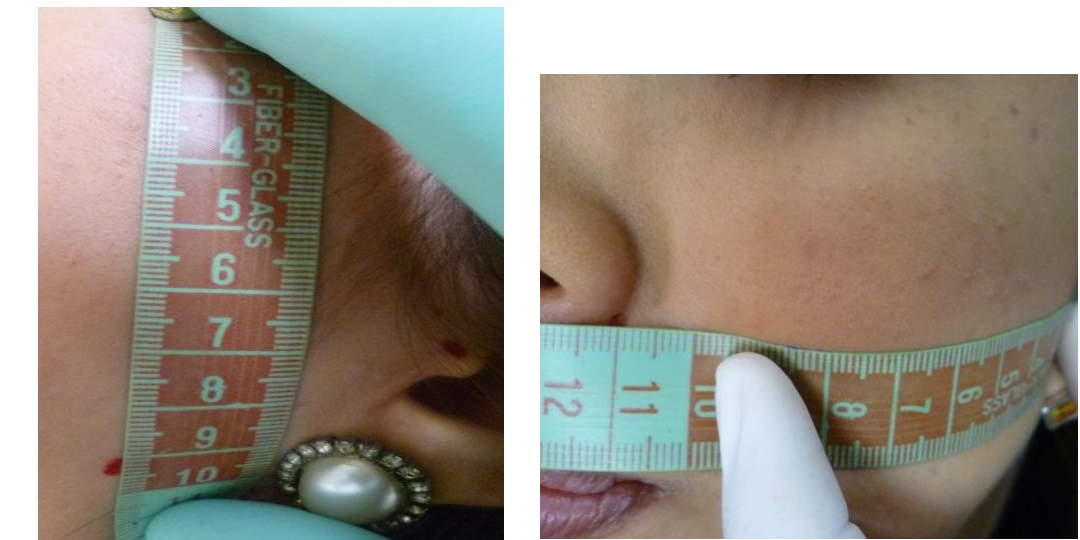


Figura 27. Mediciones realizadas. Lado izquierdo 7 días después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

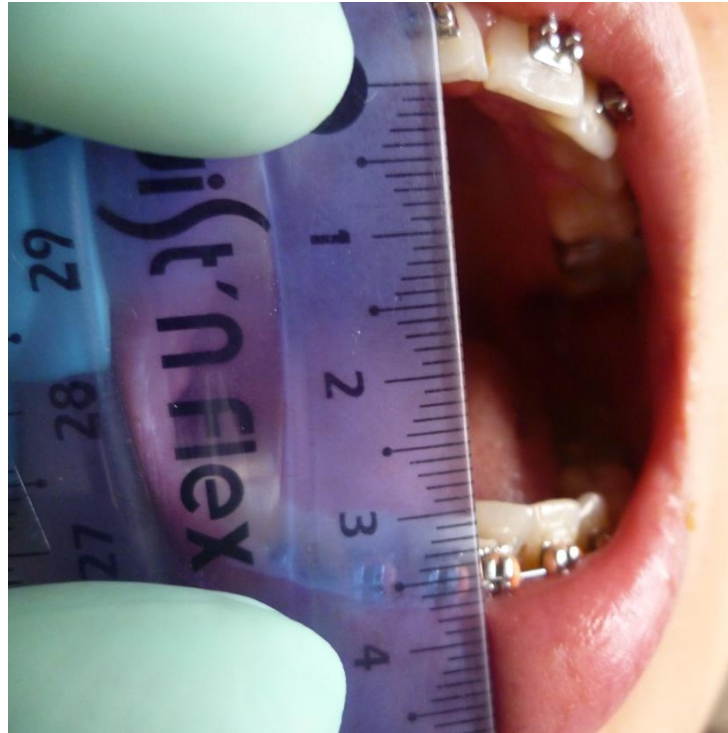


Figura 28. Medición de la apertura máxima 7 días después de la cirugía

Fuente: Carlos Hans Salazar Minda

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Valeria Conde			21		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	9	9	11	11	31	0		
3º DÍA	9.8	10	11	11	27	3		
7º DÍA	9.4	9.4	11	11	28	1		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Valeria Tinoco			21		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	9.7	9.7	11.5	11.5	49	0		
3º DÍA	11	10.5	12	12	23	3		
7º DÍA	9.7	9.7	11.5	11.5	32	1		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Ruddy Pizarro			22		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL	9.8		11.5		36	0		
3º DÍA	10.4		12		25	3		
7º DÍA	9.8		11.5		34	0		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Stefany Carriel			22		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL		9.5		11	45	0		
3º DÍA		10.8		11.5	40	1		
7º DÍA		9.6		11.3	45	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Karen Castro			22		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL	10		12.5		40	0		
3º DÍA	11		13		27	3		
7º DÍA	10		12.5		40	0		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Scarlet Gonzáles			23		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL	10.6		11.7		42	0		
3º DÍA	11.5		12		30	1		
7º DÍA	10.6		11.7		42	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Inés Vivar			23		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL	9.5		11		38	0		
3º DÍA	10.5		11.5		25	3		
7º DÍA	9.5		11		38	0		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Andrea Salazar			28		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL	9.3		12		48	0		
3º DÍA	10		12		28	3		
7º DÍA	9.3		12		40	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Priscila Brunnett			31		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL		9.5		11.5	41	0		
3º DÍA		10.5		12	32	3		
7º DÍA		9.5		11.5	41	0		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Karla Quiñónez			30		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL	11		9		40	0		
3º DÍA	11.8		9.5		32	2		
7º DÍA	11		9		40	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Masculino			Jefferson Alvarez			20		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	11	11	12	12	56	0		
3º DÍA	11.5	11.5	12	12	23	3		
7º DÍA	11	11.2	12	12	37	1		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Erick Chérrez			20		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	10	10	13	13	48	0		
3º DÍA	10.4	10.4	13	13	36	3		
7º DÍA	10	10	13	13	48	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Masculino			Hermógenes Rivas			22		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	10.5	10.5	12	12	47	0		
3º DÍA	11.3	11.5	12	12	36	2		
7º DÍA	10.5	10.5	12	12	42	0		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Jhonathan Barahona			24		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL	12.8		10.5		30	0		
3º DÍA	13.5		11		24	3		
7º DÍA	12.8		10.5		30	0		

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Masculino			Dimas Mite			25		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			15	1
BASAL	11		9.9		65	0		
3º DÍA	11.8		10.2		43	3		
7º DÍA	11		9.9		58	0		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Enrique Burbano			25		
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	11	11	12.8	12.8	62	0		
3º DÍA	11.5	11.5	13	13	31	3		
7º DÍA	11	11	12.8	12.8	62	0		

4.2.1.-VARIACIÓN PROMEDIO DE LAS MEDIDAS OBTENIDAS

Alison Cadena						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3º DÍA	0.5	0.5	0.2	0.2	19	3
7º DÍA	0.1	0.3	0	0	5	0

Daniela Álvarez						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3º DÍA	0.5	0.5	0	0	12	3
7º DÍA	0	0.1	0	0	1	0

Karla Collaguazo						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3º DÍA	0.3	0.3	1	1	14	3
7º DÍA	0	0	0	0	4	1

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Tamara Abad						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3º DÍA	0.5	0.5	0.5	0.5	13	3
7º DÍA	0	0	0	0	0	1

Valeria Conde						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3º DÍA	0.8	1	0	0	4	3
7º DÍA	0.4	0.4	0	0	3	1

Valeria Tinoco						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3º DÍA	0.5	0.8	0.5	0.5	26	3
7º DÍA	0	0	0	0	17	1

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Ruddy Pizarro						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.6		0.5		11	3
7° DÍA	0		0		2	0

Stefany Carriel						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA		1.3		0.5	5	1
7° DÍA		0.1		0.3	0	0

Karen Castro						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	1		0.5		13	3
7° DÍA	0		0		0	0

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Scarlet Gonzáles						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.9		0.3		12	1
7° DÍA	0		0		0	0

Inés Vivar						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	1		0.5		13	3
7° DÍA	0		0		0	0

Andrea Salazar						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.7		0		20	3
7° DÍA	0		0		8	0

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Priscila Brunnett						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA		1		0.5	9	3
7° DÍA		0		0	0	0

Karla Quiñónez						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.8		0.5		8	2
7° DÍA	0		0		0	0

Jefferson Álvarez						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.5	0.5	0	0	33	3
7° DÍA	0	0.2	0	0	19	1

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Erick Chérrez						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.4	0.4	0	0	12	3
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Hemórgenes Rivas						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.8	1	0	0	11	2
7° DÍA	0	0	0	0	5	0

Jhonathan Barahona						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.7		0.5		6	3
7° DÍA	0		0		0	0

Dimas Mite						
------------	--	--	--	--	--	--

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.8		0.3		22	3
7° DÍA	0		0		7	0

Enrique Burbano						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.5	0.5	0.2	0.2	31	3
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

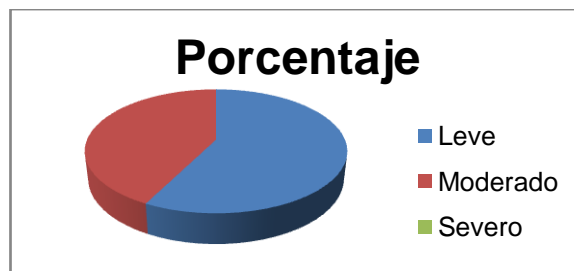
Estos cuadros muestran que las variaciones más comunes en las medidas obtenidas fueron 0.5 cm – 0.8 cm – 1 cm. Notándose que en este grupo existe mayor edema después del procedimiento en el tercer día

En cuanto al trismo, los resultados indican que 11 personas tuvieron una limitación en la apertura bucal de entre 10 – 20 mm, y 4 personas tuvieron una limitación en la apertura bucal de entre 21 – 33 mm en el tercer día, lo que corresponde a un 75% de los pacientes a quienes se les administró Ketorolaco 60 mg.

Y al séptimo día hubieron 2 pacientes con una limitación en la apertura bucal de 17 mm y otro de 19 mm.

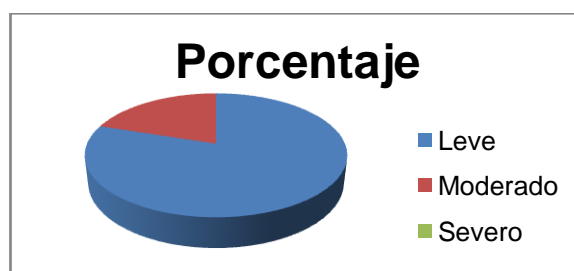
4.3.-CLASIFICACIÓN SUBJETIVA DE LOS GRADOS DE INFLAMACIÓN DE LOS PACIENTES (GLOBAL)

Leve	Moderada	Severa	Total
23	17	0	40
			Porcentaje
57.5%	42.5%	0%	100%



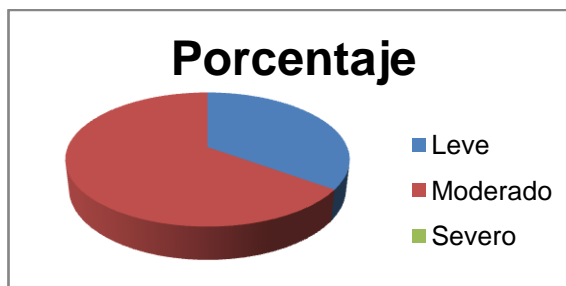
4.3.1.-CLASIFICACIÓN SUBJETIVA DE LOS GRADOS DE INFLAMACIÓN DE LOS PACIENTES (DEXAMETASONA)

Leve	Moderada	Severa	Total
16	4	0	20
			Porcentaje
80%	20%	0%	100%



4.3.2.-CLASIFICACIÓN SUBJETIVA DE LOS GRADOS DE INFLAMACIÓN DE LOS PACIENTES (KETOROLACO 60 mg)

Leve	Moderada	Severa	Total
7	13	0	20
			Porcentaje
35%	65%	0%	100%



5.-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

1. La administración de 4 mg de Dexametasona vía endovenosa inmediatamente después de la intervención quirúrgica, produce una disminución del edema postquirúrgico.
2. La administración de 4mg de Dexametasona vía endovenosa provocó que el paciente se sienta más asintomático en los días posteriores a la intervención, cursando con un evento de menor dolor.
3. La administración de 4 mg Dexametasona vía endovenosa provoca un menor grado de trismo en los pacientes sometidos a cirugía.
4. La administración de Altrom 60 mg vía controla el dolor postquirúrgico; sin embargo, el poder antiinflamatorio que produce es menor que el que produce la Dexametasona 4 mg

Recomendaciones

1. Emplear la dosis de Dexametasona de 4 mg vía endovenosa después de una cirugía de terceros molares inferiores para un mejor postoperatorio
2. Para la administración endovenosa tanto del glucocorticoide como del Aines, se debe realizar de una manera bastante pausada. En el caso del Aines los

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

pacientes suelen referir cierta “quemazón” en el momento que se envía el medicamento, por ende una rápida administración agravaría esa sensación. En el caso de la dexametasona, se debe explicar al paciente que sentirá cierta “picazón” (prurito) en zonas inguinales. En base a la experiencia hospitalaria la dosificación directa vía endovenosa de medicamentos se hace con dilución de los mismos, debido a que medicamentos como el Ketorolaco, Klosidol, Tramal, etc, tienden a bajar la presión arterial de los pacientes, producir mareos, situaciones que se pueden evitar si se diluye tal medicación antes de administrarla.

3. Concientizar a los odontólogos en general el empleo de los glucocorticoides conociendo sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas ya que proporcionarán un postoperatorio con menor complicaciones inflamatorias postquirúrgicas.

6.-BIBLIOGRAFÍA

1. Bahkle YS. **ESTRUCTURA DE LAS ENZIMAS DE COX-1 Y COX-2 Y SU INTERACCIÓN CON LOS INHIBIDORES.** 1999; 35: 237-50.
2. Barnes P. **NEW DIRECTIONS IN ALLERGIC DISEASES: MECHANISMS-BASED ANTI- INFLAMMATORY THERAPIES.** **J ALLERGY CLIN IMMUNOL.** 2000; 106 (11): 5-16. Idis N°450460 11.
3. Cooper M, Stewart P. **CORTICOSTEROID INSUFFICIENCY IN ACUTELY ILL PATIENTS.** **N Eng J Med.** 2003; 348 (8): 727-734. Idis N°493136
4. Brees MH, Berkow R. 2000. **EL MANUAL MERCK DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO** Décima Edición: Edición del Centenario. Editorial Harcourt. Pág: 1369.
5. Cannon GW. **CYCLOOXYGENASE-2 SELECTIVE INHIBITORS.** **DRUGS TODAY** 1999; 35: 487-96.
6. Capell H. **SELECTED SIDE EFFECTS: 5. STEROID THERAPY AND OSTEONECROSIS.** **PRESCRIBER`S J.** 1992; 32: 34-34.
7. Chrousos G. **THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS AND IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATION.** **N Engl J Med.** 1995; 332:1351-1363.
8. Cryer B, Feldman M. **CYCLOOXYGENASE-1 AND CYCLOOXYGENASE-2 SLECTIVITY OF WIDELY USED NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS.** **Am J Med** 1998; 104: 413-21.

Valoración clínica del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

9. Dawn, M. **TREATMENT OF NONMALIGNANT CHRONIC PAIN**. Am Fam Physician. 2000; 61. Pág: 1331-1345.
10. Ganong, WF. **FISIOLOGÍA MÉDICA**. 1990. Duodécima Edición. Interamericana Mc Graw Hill. Pág: 120-138
11. Guyton A, Hall J. 1997. **TRATADO DE FISIOLOGÍA MÉDICA**. Novena Edición. Interamericana Mc Graw Hill. España. Pág: 661-667.
12. Hardman, J et al. 1996. **GOODMAN & GILMAN: LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA**. Vol I. Novena Edición. Mc Graw Hill Interamericana. México. Pág: 664.
13. Hawkey CJ. **COX-2 INHIBITORS**. Lancet 1999; 353: 307-14.
14. Hershmann HR. **PROSTAGLANDIN SYNTHASE-2**. **BIOCHIM BIOPHYS ACTA** 1996; 1299: 125-40.
15. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson J. **PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. VOLUMEN II**. 13a Edición. Madrid, España: Interamericanan Mc Graw-Hill. 1994
16. Knight A. **IMAGES IN CLINICAL MEDICINE: CORTICOSTEROID OSTEONECROSIS**. N Eng J Med.1995; 333: 130.
17. Lipsky LPE, Abrahamson SB, Crofford L, DuBois RN, Simon LS, van de Putte LBA. **CLASSIFICATION OF CYCLOOXYGENASE INHIBITORS**. J Rheumatol 1998; 25: 2298-303.
18. Lüllman H, Mohr K, Ziegler A. **ATLAS DE FARMACOLOGÍA**. Ediciones Científicas y Técnicas S.A. Barcelona, España. Pág: 180-183.
19. Tierney L, McPhee. **MANUAL DE LA ENFERMERÍA**. 1999. XXXVII Edición. Grupo Editorial Océano. Barcelona España. Pág: 1112.
20. Smith WL **MINERAL DENSITY AND VERTEBRAL FRACTURE**. Am J Resp Crit Care Med. 2002; 166 (5):691-695. Idis N°487709.
21. Newton R. **MECANISMOS MOLECULARES DE LA ACCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES**J Resp Crit Care Med. 2002; 166 (5):691-695.
22. Otto CJ, Smith WL. **PROSTAGLANDIN ENDOPEROXIDE SYNTHETASE-1 AND -2**. J Lipid Mediat Cell Signal 1995; 12: 139-56.

23. Pflug E, Bonica J. **FISIOPATOLOGÍA Y CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO**. Symposium of Pain. Arch Surg. 1977; 112. Pág: 773-781. IDIS #81385.
24. Robbins y Cotran. **PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL. SÉPTIMA EDICIÓN**. Pág: 44 – 58.
25. Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W, et al. **PHARMACOLOGICAL AND BIOCHEMICAL DEMONSTRATION OF THE ROLE OF CYCLOXYGENASE 2 IN INFLAMMATION AND PAIN**. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 12013-7.
26. SKJELBRED, P. , LOKKEN, P. **REDUCCIÓN DEL DOLOR Y LA INFLAMACIÓN MEDIANTE LA INYECCIÓN DE UN CORTICOSTEROIDE**. Eur. J. Clin. Pharmacol. 23: 141-146, 1982.
27. Shepherd J, Duddlestone D, Hicks G, et al. Asthma: A Brief Overview. Am J Med Sci. 2002; 324 (4): 174-179. Idis N°487656 13. Streetman D, Bhatt-Mhta V, Johnson C. **MANAGEMENT OF ACUTE, SEVERE ASTHMA IN CHILDREN**. ANN PHARMACOTHERAPY. 2002, 36 (8): 1249-1260. Idis N°485221
28. Simmonds DL. **VARIANT OF CYCLOOXYGENASE-1 AND THEIR ROLES IN MEDICINE**. Thomb Res 2003; 110: 265-8.
29. Taylor R, Hancox J. **INTERACCIONES ENTRE CORTICOSTEROIDES Y BETA-AGONISTAS**. Thorax. 2000; 55 (7): 595-602. Idis N° 449771
30. Tierney L, McPhee y Papadakis, M. **DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y TRATAMIENTO**. 34ª edición. México D.F., México: Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. 2008
31. Vane JR. **INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS COMO MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ASPIRINA**. Nat New Bio 1971; 231: 232-5.
32. Wallace JL, Bak A, McKnight W, Asfaha S, Sharvey KA, McNaughton WK. **CYCLOOXYGENASE 1 CONTRIBUTES TO INFLAMMATORY RESPONSES IN RATS AND MICE: IMPLICATIONS FOR GASTROINTESTINAL TOXICITY**. Gastroenterology 1998; 115: 101