



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**“TERAPIA NEURAL VS AINES EN PACIENTES
SOMETIDOS A CIRUGÍA DE TERCEROS
MOLARES INFERIORES”**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

Previa a la obtención del título de:

ODONTÓLOGO

AUTOR:

EDER ANDRÉ ARGÜELLO ZAMBRANO

DIRECTOR ACADÉMICO:

DR. MARCOS SÁNCHEZ

Guayaquil-Ecuador

2011-2012

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por brindarme la salud y la fuerza suficiente para luchar día a día por mis objetivos, agradezco al amor y la fe que mis padres depositaron en mí para convertirme en un hombre correcto y servible a la patria, y por último un agradecimiento especial para las personas que contribuyeron a la elaboración de este proyecto:

Dr. Marcos Sánchez (Tutor)

Dra. Narda Aguilera

Mg. Mae Minda Maldonado

DEDICATORIA

A DIOS

A mis padres

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 JUSTIFICACIÓN	2
1.2 OBJETIVOS.....	3
1.2.1 OBJETIVO GENERAL.....	3
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
1.3 HIPÓTESIS	4
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1 CAPÍTULO I: INFLAMACIÓN	5
2.1.1 MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN.....	6
2.1.2 ETIOPATOGENIA	15
2.1.3 FASE DESTRUCTIVA.....	16
2.1.4 FASE REPARADORA.....	21
2.1.5 COMPONENTE SISTÉMICO DE LA INFLAMACIÓN	22
2.1.6 FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES	25
2.1.7 ASPECTOS GENERALES	27
2.1.8 EVOLUCIÓN	16
2.2 CAPÍTULO II: DOLOR	32
2.2.1 DEFINICIÓN DEL DOLOR.....	33
2.2.2 CLASES Y CUALIDADES DEL DOLOR.....	34
2.2.3 FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR	35
2.2.4 CONSECUENCIAS DEL DOLOR.....	42
2.2.5 DOLOR DENTAL.....	44
2.2.6 TRATAMIENTO DEL DOLOR DENTAL.....	48
2.2.7 MEDICIÓN DEL DOLOR	49
2.2.8 TRISMUS	50
2.2.9 TRATAMIENTO DEL TRISMUS	51
2.2.10 MEDICIÓN DEL TRISMUS	52
2.3 CAPÍTULO III: ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES).....	56
2.3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	57
2.3.2 MECANISMO GENERAL DE ACCIÓN.....	59
2.3.3 ACCIONES FARMACOLÓGICAS CON INTERÉS TERAPÉUTICO	64
2.3.4 REACCIONES ADVERSAS COMUNES.....	75
2.3.5 CLASIFICACIÓN	84
2.4 CAPÍTULO IV: TERAPIA NEURAL	135
2.4.1 HISTORIA.....	136

2.4.2 DEFINICIÓN.....	138
2.4.3 EFECTO NEURAL TERAPÉUTICO.....	141
2.4.4 TIPOS DE APLICACIONES	143
2.4.5 ESQUEMA DE LA TEORÍA SEGÚN PISCHINGER.....	144
2.4.6 POSIBLES REACCIONES DEL ORGANISMO.....	145
2.4.7 ENSEÑANZA DE HUNEKE.....	147
2.4.8 PROCAÍNA	151
3. MATERIALES Y MÉTODOS	153
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	153
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	154
3.2.1 POBLACIÓN.....	154
3.2.2 MUESTRA	154
3.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	154
3.2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	155
3.3 RECURSOS NECESARIOS	156
3.3.1 RECURSOS HUMANOS.....	156
3.3.2 RECURSOS FÍSICOS	156
3.3.3 MATERIALES Y EQUIPOS	156
3.4 MÉTODO	158
4. RESULTADOS.....	159
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	226
6. BIBLIOGRAFÍA.....	228

RESUMEN

La eliminación quirúrgica de los terceros molares ocasiona considerable dolor, edema y disfunción. Para minimizar las manifestaciones clínicas se bloquea la inflamación aguda. Una alternativa para controlar estas secuelas es la aplicación de la terapia neural. Objetivos: El objetivo fue evaluar y comparar el postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía, a los cuales, un grupo fue sometido a la aplicación de terapia neural junto con antibiótico terapia e ibuprofeno para los dos días posteriores y el otro grupo fue intervenido con una dosis de Ketorolaco 60 mg vía intravenosa inmediatamente después de la cirugía. Métodos: Se realizaron 60 intervenciones para extraer terceros molares inferiores para poder establecer dos grupos, de tal manera que se administraron 30 dosis de ketorolaco 60 mg vía intravenosa en un grupo, y en el segundo grupo no se administró ningún antiinflamatorio después de la intervención; se desarrolló la terapia neural antes de la cirugía más la antibiótico terapia y el ibuprofeno para dos días posteriores. 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: Se demostró la superioridad de la terapia neural para el control del edema y dolor postoperatorio.

Palabras clave: AINES, procaína, inflamación, terapia neural

1.-INTRODUCCIÓN

La extracción de las terceros molares inferiores es uno de los actos quirúrgicos que con mayor frecuencia realizan los cirujanos bucomaxilofaciales en nuestro medio, siendo el proceso postoperatorio una limitante para los pacientes sometidos a dicha cirugía.

El desarrollo postoperatorio de la extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores 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 en algunos centros de trabajo a la vez de limitar las actividades que realizaban con normalidad.

La Terapia Neural significa tratamiento mediante el Sistema Nervioso, especialmente el Vegetativo, el cual se halla presente de un modo mayoritario en la piel, buscando neutralizar irritaciones que, afectando el tono neurovegetativo, desencadenan o catalizan la enfermedad. Es un método de diagnóstico y tratamiento de enfermedades causadas por trastornos en el sistema eléctrico del cuerpo, estos trastornos eléctricos son llamados campos de interferencia y pueden encontrarse en cualquier parte del organismo, desde órganos internos, ganglios, dientes y hasta en cicatrices de la piel

Se trata de una terapia de estimulación inespecífica en la cual se evidencia después de la inyección el desbloqueo de las neuronas o sus prolongaciones, acompañado simultáneamente con un aumento del umbral de irritación lo cual se traduce en disminución de dolor e inflamación. Este aumento del umbral evitaría que un nivel de irritación parecido al anterior vaya a afectar de nuevo la integridad celular.

1.1.-JUSTIFICACIÓN

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. Por lo que una alternativa coadyuvante para disminuir los signos y síntomas posteriores a la extracción de terceros molares inferiores.

1.2.-OBJETIVOS

1.2.1.-OBJETIVO GENERAL

- Determinar si la terapia neural aplicada a pacientes sometidos a extracción de terceros molares inferiores está relacionado con menores signos de inflamación y menos dolor.

1.2.2.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el efecto antiinflamatorio de la terapia neural 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 terapia neural aplicada en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores disminuye en mayor grado la inflamación y dolor postextracción.

2.-MARCO TEÓRICO

2.1.-CAPÍTULO I

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 deben 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

Las reacciones vascular y celular de la inflamación se activan mediante factores solubles producidos por diversas células o generados a partir de las proteínas plasmáticas, y se activan o producen en respuesta al estímulo inflamatorio. Los microbios, las células necróticas (independientemente de la causa de la muerte celular) e incluso la hipoxia pueden activar la elaboración de los mediadores de la inflamación, provocando así una respuesta inflamatoria. Estos mediadores inician y amplifican la respuesta antiinflamatoria y condicionan el patrón, la intensidad y el tipo de manifestaciones clínicas y patológicas.

La inflamación puede ser aguda o crónica en función de la naturaleza del estímulo y la eficacia de la reacción inicial para eliminar el estímulo o los tejidos lesionados. La inflamación aguda se inicia de forma rápida (en minutos) y dura poco, unas horas o pocos días; se caracteriza, sobre todo, por la exudación de líquido y proteínas

plasmáticas (edema) y la emigración de leucocitos, sobre todo neutrofilos (llamados también polimorfonucleares neutrofilos). Cuando la inflamación aguda consigue eliminar con éxito a los responsables del daño, la reacción desaparece, pero cuando la respuesta no consigue eliminarlos, se puede evolucionar a una fase crónica. La inflamación crónica puede aparecer después de la inflamación aguda o ser insidiosa desde el comienzo. Dura más y se asocia a la presencia de linfocitos y macrófagos, proliferación vascular, fibrosis y destrucción tisular. 8-24-22

La inflamación termina cuando se elimina el agente responsable del daño. La reacción se resuelve con rapidez, porque los mediadores se degradan y dispersan, y porque la vida de los leucocitos en los tejidos es corta. Además, se activan mecanismos antiinflamatorios que tratan de controlar la respuesta y evitar que ocasione lesiones excesivas al anfitrión.

La respuesta inflamatoria se entremezcla de forma estrecha con el proceso de reparación. Al mismo tiempo, conforme la inflamación destruye, diluye y trata de aislar al agente lesivo, pone en marcha una serie de acontecimientos orientados a la cicatrización del tejido lesionado. La reparación se inicia durante la inflamación, pero se completa cuando el estímulo lesivo se ha neutralizado. En el proceso de reparación se sustituye el tejido mediante la *regeneración* de las células parenquimatosas nativas, rellenando el defecto con tejido fibroso (cicatriz) o, con mas, frecuencia, mediante una combinación de estos dos procesos.

La inflamación puede resultar lesiva en algunas situaciones. Los mecanismos diseñados para destruir a los invasores extraños y los tejidos necróticos tienen una capacidad intrínseca de lesionar los tejidos normales. Cuando la inflamación se dirige de forma inadecuada frente a los tejidos propios y no se controla de forma adecuada, se convierte en la causa de lesiones y enfermedades. De hecho, en clínica, se presta gran atención a las consecuencias lesivas de la inflamación. Las reacciones inflamatorias son la base de enfermedades crónicas frecuentes, como la artritis reumatoide, la aterosclerosis o la fibrosis pulmonar, y también de las reacciones de

hipersensibilidad que ponen en riesgo la vida frente a las picaduras de insectos, los fármacos y las toxinas. Por este motivo nuestras farmacias son ricas en antiinflamatorios, que deberían controlar las secuelas perniciosas de la inflamación, si es posible sin interferir con sus efectos beneficiosos.²⁴

La inflamación puede estar implicada en diversas enfermedades, que no se consideran debidas de forma primaria a alteraciones de la respuesta del anfitrión. Por ejemplo, la inflamación crónica puede participar en la aterosclerosis, la diabetes de tipo 2, los trastornos degenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, o el cáncer. Reconociendo la variada capacidad lesiva de la inflamación, la prensa no especializada ha acuñado para aludir a ella el término bastante melodramático “asesino silencioso”.

2.1.1.-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 persistentes y cuesta trabajo curarlas, se asocian a inflamación crónica y son una causa importante de morbimortalidad. 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

Todas las reacciones inflamatorias conservan las mismas características básicas, aunque distintos estímulos pueden inducir reacciones con algunas características concretas. En primer lugar, se describe la secuencia típica de acontecimientos en la inflamación aguda, y después, los mediadores químicos responsables de la inflamación y el aspecto morfológico de estas reacciones.

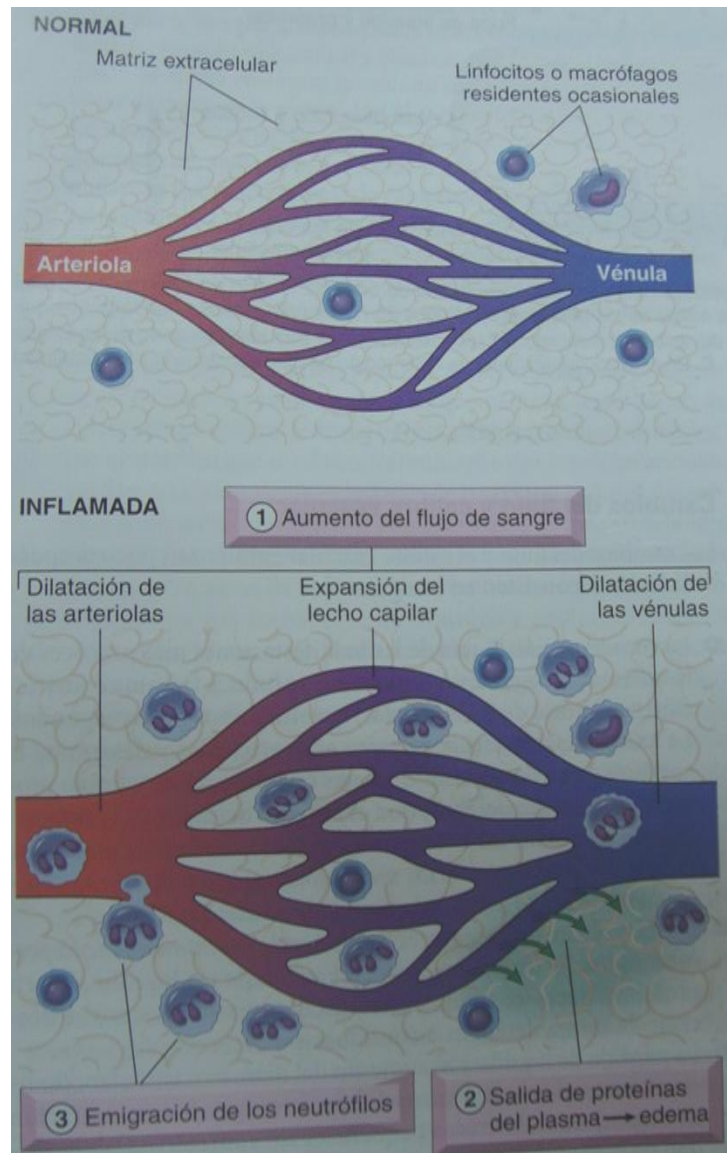


Figura 1. Manifestaciones locales de la inflamación

Fuente: Patología Estructural y funcional Robbins y Cotran

Reacciones de los Vasos en la Inflamación Aguda

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.

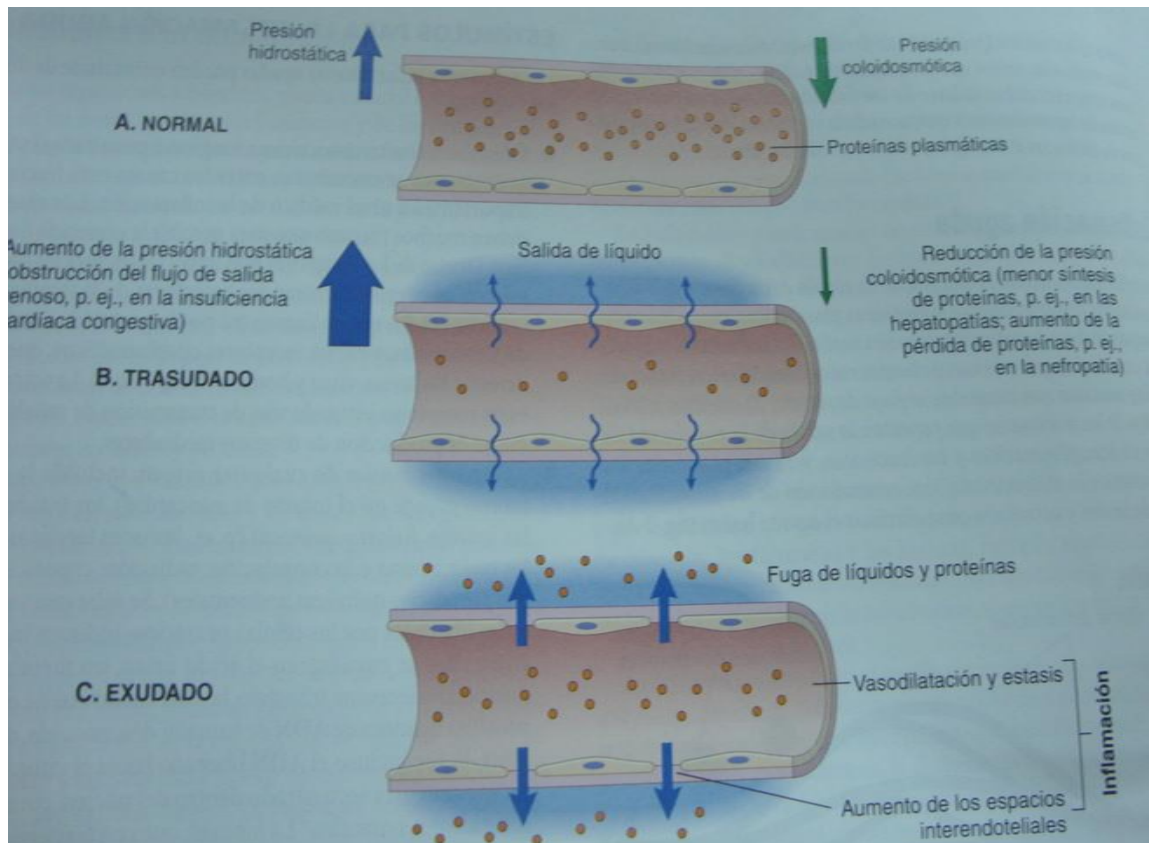


Figura 2. Cambios vasculares en la inflamación aguda

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

- 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

Una característica de la inflamación aguda es el aumento de la permeabilidad vascular, que condiciona la salida de un exudado rico en proteínas hacia el tejido extravascular, con formación de *edema*.²⁴

Varios mecanismos son responsables del aumento de la permeabilidad vascular.

- ❖ 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 neuro péptido, 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 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

Aunque estos mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular se describen por separado, todos posiblemente contribuyan en grados variables a las respuestas frente a la mayor parte de los estímulos, por ejemplo, en las distintas fases de una quemadura térmica, la fuga se produce por contracción endotelial de mecanismo químico y por daño endotelial directo dependiente de los leucocitos. La fuga vascular producida por todos estos mecanismos puede ser la causa de la pérdida de líquidos con riesgo de muerte en pacientes quemados graves.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 linfangitis; 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

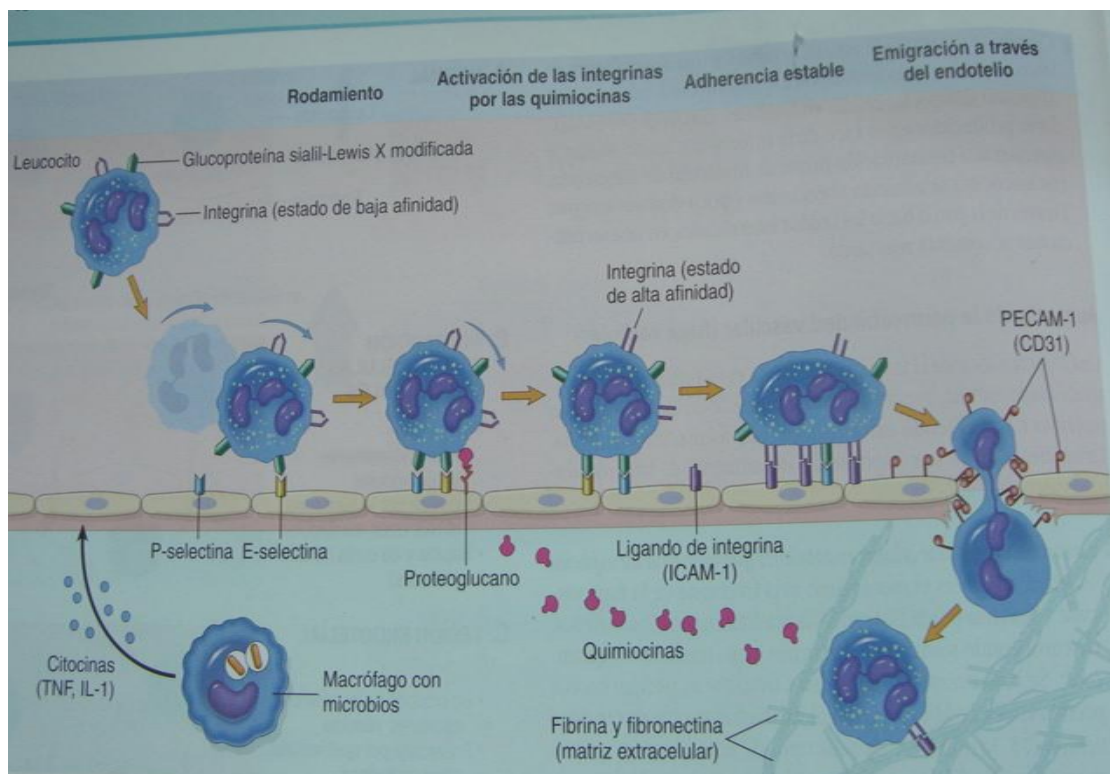


Figura 3. Migración celular a los sitios de inflamación

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

Existen tres tipos de selectinas: una expresada por los leucocitos (L – Selectina), otra en el endotelio (E – Selectina), y una en las plaquetas y el endotelio (P – Selectina). Los ligandos para las selectinas son los oligosacaridos sialilados ligados a unos esqueletos de glucoproteínas parecidas a las mucinas. La expresión de las selectinas y sus ligandos viene regulada por citocinas que se elaboran como respuesta a la infección y la lesión. Los macrófagos, tisulares, los mastocitos y células endoteliales que se encuentran con los microbios y los tejidos necróticos responden secretando

diversas citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina I (IL – 1) y quimosinas (citocinas quimiotacticas) TNF e IL – 1 actúan sobre las células endoteliales de las vénulas poscapilares e inducen la expresión coordinada de numerosas moléculas de adherencia. En 1 o 2h, las células endoteliales comienzan a expresar E – Selectina y los ligandos para la L – Selectina. Otros mediadores como histamina, trombina y el factor activador de las plaquetas (PAF), estimulan la redistribución de la P – Selectina desde sus depósitos intracelulares normales dentro de los gránulos de las células endoteliales (llamados cuerpos de Weibel – Palade) a la superficie celular. Los leucocitos expresan L – Selectina en las puntas de las microvellosidades y también expresan los ligandos para las selectinas E y P, todas las cuales se ligan a sus moléculas complementarias en las células endoteliales. Se trata de interacciones de baja afinidad, con un agotamiento rápido y que se interrumpen con facilidad por la sangre que fluye. En consecuencia, los leucocitos ligados se unen, separan y vuelven a unir, de forma que empiezan a rodar sobre la superficie endotelial. Estas débiles interacciones de rodamiento retrasan a los leucocitos y les dan la opción de unirse de forma más firme al endotelio. Las Adherencias firmes vienen mediadas por una familia de proteínas heterodimericas de la superficie del leucocito llamadas *integrinas*. 24-22

TNF e IL-1 inducen la expresión endotelial de los ligandos para las integrinas, sobre todo la molécula de adherencia de las células vasculares 1 (VCAM-1 el ligando de la integrina VLA-4) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, el ligando de las integrinas LFA-1 y Mac-1). Los leucocitos normalmente expresan integrinas en un estado de baja afinidad. Entre tanto las quimiocinas producidas en el foco de la lesión, entran en los vasos, se ligan a los proteoglicanos de las células endoteliales y se muestran en concentraciones más altas sobre la superficie endotelial. Estas quimiocinas se ligan a los leucocitos que ruedan y los activan. Una de las consecuencias de esta activación es la conversión de las integrinas VLA-1 y LFA-1 a un estado de alta afinidad en los leucocitos. La combinación de expresión inducida por las citocinas de ligandos para la integrina en el endotelio y activación de las

integrinas en los leucocitos determina una unión firme mediada por integrinas de los leucocitos al endotelio en los focos de inflamación. Los leucocitos dejan de rodar, su citoesqueleto se reorganiza y se disponen sobre la superficie endotelial.

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

La prueba más concluyente de la importancia de las moléculas de adherencia de los leucocitos es la existencia de deficiencias genéticas en estas moléculas, que determinan infecciones bacterianas de repetición como consecuencia de las alteraciones en la adherencia leucocitaria y los defectos en la inflamación. Los individuos con una deficiencia de la adherencia leucocitaria de tipo 1 muestran 1 defecto en la síntesis de la cadena beta común para las integrinas LFA-1 y Mac-1. La deficiencia de la adherencia leucocitaria de tipo 2 se debe a la ausencia de sialil-

Lewis X, el ligando que contiene fucosa para las selectinas E y P, como consecuencia de un defecto de una fucosil transferasa, la enzima que une las moléculas de fucosa al esqueleto proteico.

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 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 24

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 trifosfatasas 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 miocina 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 neutrofilos, 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 neutrofilos 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 neutrofilos 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 (neutrofilos 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

Los leucocitos expresan varios receptores que reconocen estímulos externos y emiten señales activadoras.

- *Receptores para los productos microbianos:* receptores de tipo señuelo (TLR) reconocen componentes de distintos tipos de microbios. Hasta el momento se han reconocido 10 TLR en mamíferos y cada uno de ellos es necesario para las respuestas frente a distintos tipos de patógenos infecciosos. Los distintos TLR desempeñan papeles esenciales en las respuestas celulares frente a los lipopolisacáridos bacterianos (LPS o endotoxinas); otros proteoglicanos y lípidos bacterianos, y los nucleótidos CpG no metilados, todos los cuales son abundantes en las bacterias, además del ARN de doble cadena, que es producido por algunos virus. Existen TLR en la superficie celular y en las vesículas endosómicas de los leucocitos (y de muchos otros tipos celulares), lo que les permite percibirlos productos de los microbios ingeridos y extracelulares. Estos receptores funcionan mediante cinasas asociadas a receptor para estimular la producción de sustancias microbicidas y citocinas por los leucocitos. Otras proteínas citoplasmáticas de los leucocitos reconocen los péptidos bacterianos y el ARN vírico.
- *Receptores acoplados a la proteína G* presentes en los neutrofilos, macrófagos y muchos otros tipos de leucocitos reconocen péptidos bacterianos cortos que contienen residuos N-formilmetionil. Dado que todas las proteínas bacterianas y pocas proteínas de los mamíferos (sólo las sintetizadas dentro de las mitocondrias) comienzan con N-formilmetionina,

este receptor permite a los neutrofilos detectar las proteínas bacterianas y responder frente a ellas. Otros receptores acoplados a la proteína G reconocen las quimiocinas, los productos de degradación del complemento, como C5a, y los mediadores lipídicos, incluidos el factor activador de las plaquetas, las prostaglandinas y los leucotrienos, sustancias todas que se producen en respuesta a los microbios y las lesiones celulares. La unión de ligandos, como productos y mediadores microbianos, a los receptores acoplados a la proteína G induce la migración de las células desde la sangre a través del endotelio y la producción de sustancias microbicidas mediante la activación del estallido respiratorio.

- *Receptores para las opsoninas:* los leucocitos expresan receptores para las proteínas que recubren a los microbios. El proceso de revestimiento de una partícula, como un microbio, para señalarla para la ingestión (fagocitosis) se denomina opsonización, y las sustancias responsables del mismo se llaman opsoninas. Estas sustancias incluyen anticuerpos, proteínas del complemento y lectinas. Una de las formas más eficientes de potenciar la fagocitosis de las partículas es recubrirlas con anticuerpos IgG específicos frente a las mismas, que son reconocidos luego por el receptor Fc γ de alta afinidad de los fagocitos, llamado Fc γ RI. Los componentes del sistema de complemento, sobre todo los fragmentos de la proteína C3, son también opsoninas potentes, porque estos fragmentos se ligan a los microbios y los fagocitos expresan un receptor, llamado el receptor para el complemento de tipo I (CRI), que reconoce los productos de degradación C3. Las lectinas plasmáticas, sobre todo la lectina ligadora de manano, también se unen a las bacterias y las llevan a los leucocitos. La unión de las partículas opsonizadas a los receptores Fc o C3 de los leucocitos induce la fagocitosis de las partículas y activa las células.
- *Receptores para las citocinas:* los leucocitos expresan receptores para las citocinas que se producen en respuesta a los microbios. Una de las más importantes de estas citocinas es el interferón γ (IFN- γ), que se secreta en los

linfocitos citolíticos naturales que reaccionan frente a los microbios y en los linfocitos T activados por antígenos durante las respuestas inmunitarias adaptativas.

- *IFN*-y principal citocina activadora de los macrófagos. 24-28

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

Los receptores de manosa, los receptores barredores y los receptores para las diversas opsoninas se unen todos a los microbios y los ingieren. El receptor para manosa de los macrófagos es una lectina que se liga a la manosa terminal y los residuos de fucosa de las glucoproteínas y glucolípidos. Estos azúcares forman parte típica de las moléculas presentes en las paredes de las células microbianas, mientras que las glucoproteínas y los glucolípidos de las células de los mamíferos contienen ácido sialico terminal o N-acetilgalactosamina. Por tanto, el receptor para la manosa

reconoce microbios y no las células del anfitrión. Los receptores barredores fueron definidos inicialmente como moléculas que se unen a las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas o acetiladas y median en sus endocitosis cuando ya no pueden interactuar con el receptor de LDL convencional. Los receptores barredores de los macrófagos se unen a distintos microbios, además de las partículas de LDL modificadas. 24-30

Las integrinas de los macrófagos, sobre todo Mac-1, pueden ligarse también a los microbios para su fagocitosis.

La eficiencia de la fagocitosis aumenta mucho cuando los microbios se opsonizan con unas proteínas específicas (opsoninas) para las cuales se expresan receptores de alta afinidad en los fagocitos. Como se ha descrito antes, las principales opsoninas son anticuerpos IgG, el producto de degradación del complemento C3b y algunas lectinas plasmáticas, sobre todo la lectina ligadora de manosa, todas las cuales se reconocen por receptores específicos de los leucocitos.

Atrapamiento: cuando una partícula se liga a los receptores de los fagocitos, unas prolongaciones del citoplasma (pseudópodos) fluyen alrededor de la misma y la membrana plasmática se separa para formar una vesícula (fagosoma), que engloba a la partícula. El fagosoma se fusiona luego con un grano lisosómico, con la consiguiente liberación de los contenidos del granulo hacia el fagolisosoma. Durante este proceso el fagocito libera también el contenido de los gránulos hacia el espacio extracelular.

El proceso de la fagocitosis es complejo e implica la integración de muchas señales indicadas por un receptor para conseguir el remodelamiento de la membrana y cambios en el citoesqueleto. La fagocitosis depende de la polimerización de los filamentos de actina; por tanto, no resulta sorprendente que muchas de las señales que activan la fagocitosis sean las mismas implicadas en la Quimiotaxis.

(Por el contrario, la pinocitosis en medio líquido y la endocitosis mediada por receptor de partículas pequeñas implica la internalización en vesículas y hendiduras revestidas por clatrina y no dependen del citoesqueleto de actina). 30

Dstrucción y Degradación: el paso final en la eliminación de los agentes infecciosos y las células necróticas es su destrucción y degradación dentro de los neutrófilos y macrófagos, que es más eficiente tras la activación de los fagocitos, la destrucción de los microbios se consigue sobre todo gracias a las especies reactivas del oxígeno (ERO, llamadas también intermediarios reactivos del oxígeno y las especies reactivas del nitrógeno, que derivan principalmente del ON. La generación de ERO se debe al rápido ensamblaje y activación de una oxidasa multicompetente (NADPH oxidasa, llamado también fagocito oxidasa), que oxida NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido) y durante este proceso, reduce el oxígeno a unión superóxido. En los neutrófilos, esta rápida reacción oxidativa, se activa por señales activadoras, acompaña a la fagocitosis y se llama estallido respiratorio. La fagocito oxidasa es un complejo enzimático constituido por al menos siete proteínas. En los neutrófilos en reposo, los distintos componentes de la enzima se localizan en la membrana plasmática y el citoplasma. En respuesta a los estímulos activadores, los componentes citosólicos de la proteína se traslocan a la membrana del fagosoma, donde se ensamblan y dan lugar al complejo enzimático funcional. Por tanto, las ERO se producen dentro del lisosoma, donde las sustancias ingeridas se agregan y los propios orgánulos celulares quedan protegidos de los efectos dañinos de la ERO. Entonces el O_2 se convierte en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), sobre todo mediante dismutación espontánea.

H_2O_2 no consigue destruir los microbios de forma eficiente por sí solo. Sin embargo, los gránulos azurófilos de los neutrófilos contienen la enzima mieloperoxidasa (MPO), que en presencia de haluros como Cl^- , convierte H_2O_2 en hipoclorito (OCl^- , el ingrediente activo de la lejía doméstica). Este último es un potente antimicrobiano que destruye los microbios mediante halogenización (proceso en el que el haluro se une de forma covalente a los elementos celulares), o mediante oxidación de las

proteínas y los lípidos (peroxidación lipídica). El sistema H₂O₂-MPO- haluro es el sistema bactericida más eficiente de los neutrofilos. H₂O₂ se convierte también a radical hidroxilo (OH), otro potente agente destructivo.

NO, producido a partir de la arginina por la acción de la óxido nítrico sintasa (NOS), participa también en la destrucción de los microbios. No reacciona con superóxido para generar el radical libre peroxinitrito, muy reactivo. Estos radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno atacan y destruyen los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos de los microbios, igual que las macromoléculas del anfitrión. Las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno comparten algunas acciones, como se demuestra al observar que los ratones defectuosos que carecen de la fagocito oxidasa o de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) solo muestran una leve susceptibilidad a las infecciones, mientras que los ratones que carecen de ambas fallecen con rapidez por infecciones diseminadas causadas por bacterias comensales habitualmente no lesivas.

La destrucción microbiana se puede conseguir también por acción de otras sustancias de los gránulos de los leucocitos. Los gránulos de los neutrofilos contienen muchas enzimas, como la elastasa, que contribuyen a la destrucción microbiana. El contenido de otros gránulos microbicidas incluye defensinas, péptidos de los gránulos ricos en arginina catiónica que resultan tóxicos para los microbios, catelicidinas, proteínas antimicrobianas presentes en los neutrofilos y otras células, lisozima, que hidroliza el enlace entre ácido murámico-N-acetilglucosamina, presente en la cubierta de glucopéptidos de todas las bacterias; lactoferrina, una proteína quelante del hierro de los gránulos específicos; la proteína básica mayor, una proteína catiónica de los eosinófilos con una actividad bactericida limitada pero que resulta citotóxica para muchos parásitos; y la proteína bactericida/aumentadora de la permeabilidad, que se liga a la endotoxina bacteriana y se considera importante en la defensa frente a algunas bacterias gramnegativas. 25-26

Otras respuestas funcionales de los leucocitos activados

Además de eliminar microbios y células muertas, los leucocitos activados desempeñan otros muchos papeles en la defensa del anfitrión. Es importante recordar que estas células, sobre todos los macrófagos, producen una serie de factores de crecimiento que estimulan la proliferación de las células endoteliales y los fibroblastos, y la síntesis de colágeno y enzimas que remodelan los tejidos conjuntivos. Estos productos controlan los procesos de reparación tras las lesiones tisulares. Un concepto cada vez más evidente es que los macrófagos se pueden activar para realizar funciones distintas; los macrófagos “activados de forma clásica” responden a los productos microbianos y las citocinas de los linfocitos T, como IFN- γ y realizan una importante actividad microbicida, mientras que los macrófagos “activados de forma alternativa” responden a citocinas, y participan principalmente en la reparación tisular y la fibrosis. Distintos estímulos activan a los leucocitos para que secreten los mediadores de la inflamación y también inhibidores de la respuesta inflamatoria, de forma que sirven para amplificar y controlar esta reacción. Esta puede ser otra diferencia entre los macrófagos activados de forma clásica y alternativa: los primeros estimulan la inflamación y los segundos limitan las reacciones inflamatorias.

Liberación de productos de los leucocitos y lesiones tisulares mediadas por leucocitos

Los leucocitos son origen importante de lesiones en las células normales y los tejidos en distintas circunstancias:

- Como parte de la defensa normal frente a los microbios infecciosos, durante la cual los tejidos adyacentes sufren “daños colaterales”. En algunas infecciones que resultan difíciles de erradicar, como la tuberculosis y algunos procesos víricos, la respuesta prolongada del anfitrión contribuye más a la patología que el propio microbio.
- Cuando la respuesta inflamatoria se dirige por error contra los propios tejidos del anfitrión, como sucede en algunas enfermedades autoinmunitarias.

- Cuando el anfitrión reacciona de forma exagerada frente a algunas sustancias ambientales normalmente no lesivas, como sucede en las enfermedades alérgicas, incluidas el asma. 24-20

En todas estas situaciones, los mecanismos mediante los cuales los leucocitos provocan daños a los tejidos normales son iguales que los implicados en la defensa antimicrobiana, porque cuando se activan los leucocitos, sus mecanismos efectores no diferencian entre el anfitrión y el responsable de la ofensa. 24

Ejemplos Clínicos de Lesiones Inducidas por los Leucocitos

Trastornos	Células y Moléculas implicadas en la Lesión
AGUDOS	Neutrófilos
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Linfocitos; anticuerpos y complemento
Rechazo agudo del trasplante	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Asma	Neutrófilos, monocitos; anticuerpos y complementos
Glomerulonefritis	Citocinas
Shock séptico	Neutrófilos y (bacterias)
Absceso pulmonar	
CRÓNICOS	
Artrosis	Linfocitos, macrófagos, anticuerpos?

Asma	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Aterosclerosis	¿Macrófagos; linfocitos?
Rechazo crónico del trasplante	Linfocitos,; citocinas
Fibrosis pulmonar	Macrófagos; fibroblastos

Durante la activación y la fagocitosis, los neutrofilos y los macrófagos liberan sustancias microbicidas y de otro tipo no solo dentro del fagolisosoma, sino también hacia el espacio extracelular. Las más importantes de estas sustancias son las enzimas lisosómicas, presentes en los gránulos, y las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno. Estas sustancias liberadas pueden ocasionar lesiones en las células normales y el endotelio vascular, de forma que amplifican los efectos del agente lesivo inicial.

De hecho, si el infiltrado leucocitario no se controlara o se dirigiera por error contra los tejidos del anfitrión, el mismo se convertiría en el responsable del daño, y de hecho, las lesiones tisulares dependientes de leucocitos son la base de muchas enfermedades humanas agudas y crónicas. El contenido de los gránulos lisosómicos se secreta por los leucocitos hacia el medio extracelular por distintos mecanismos. La secreción controlada del contenido de los gránulos es una respuesta normal de los leucocitos activados. 1-20

<i>Defectos en la Función Leucocitaria</i>	
Enfermedad	Defecto
<i>GENÉTICA</i>	
Deficiencia de la adherencia	Defecto de la adherencia leucocitaria por

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

leucocitaria 1	mutaciones en la cadena Beta de las integrinas CD11/CD18
Deficiencia de la adherencia leucocitaria 2	Defecto de la adherencia leucocitaria por mutaciones en la mucosil transferasa necesaria para la síntesis de oligosacáridos sialilados (ligando de las selectinas)
Enfermedad granulomatosa crónica	reducción de la explosión oxidativa
relacionada con X	fagocito oxidasa (componente de la membrana)
Autosómica recesiva	fagocito oxidasa (componente del citoplasma)
Deficiencia de MPO	reducción de la destrucción microbiana por defectos del sistema MPO-H ₂ O ₂
	menor función leucocitaria por mutaciones que afectan a la proteína implicada en el transporte de la membrana del lisosoma
Síndrome de Chédiak-Higashi	
ADQUIRIDA	
Supresión medular; tumores, radioterapia y quimioterapia, diabetes, tumores malignos, sepsis, diálisis crónicas, leucemia, anemia, diabetes, mala nutrición	Producción de leucocitos; adherencia y quimiotaxis; fagocitosis y actividad microbicida

Si los fagocitos encuentran algunas sustancias que no consiguen ingerir con facilidad, como inmunocomplejos depositados sobre superficies planas inmóviles (p.ej., membrana basal glomerular), la incapacidad de los leucocitos de rodear e ingerir estas sustancias (fagocitosis frustrada) induce una potente activación de los lisosomas con liberación de una gran cantidad de sus enzimas hacia el entorno extracelular. La fagocitosis de las sustancias dañinas para la membrana, como los cristales de urato, puede causar lesiones en la membrana del fagolisosoma y determinar la liberación del contenido de los gránulos.

Defectos de la Función Leucocitaria

Como los leucocitos desempeñan un papel central en la defensa del anfitrión, los defectos de su función, tanto hereditarios como adquiridos, aumentan la vulnerabilidad a las infecciones. Se han descrito alteraciones de prácticamente todas las fases de la función leucocitaria, desde la adherencia al endotelio vascular a la actividad microbicida. Se incluyen las siguientes:

- Defectos hereditarios en la adherencia leucocitaria. Ya se ha comentado el defecto genético de las integrinas y de los ligandos de selectinas, que producen las deficiencias de la adherencia leucocitaria de tipos 1 y 2. El principal problema clínico en ambos casos son las infecciones bacterianas de repetición.
- Defectos hereditarios en la función de los fagolisosomas. Uno de estos trastornos es el llamado síndrome de Chédiak-Higashi, un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por un fallo en la fusión de los fagosomas con los lisosomas dentro de los fagocitos (lo que aumenta la susceptibilidad a las infecciones) y por alteraciones de los melanocitos (que producen albinismo), de las células del sistema nervioso (que ocasionan

defectos nerviosos) y de las plaquetas (que provocan trastornos hemorrágicos). Las principales alteraciones leucocitarias son neutropenia (menor recuento de neutrófilos), defectos en la desgranulación y retraso en la destrucción de los microbios. Los leucocitos contienen gránulos gigantes, que se reconocen con facilidad en los frotis de sangre periférica y que se consideran debidos a una fusión aberrante de los fagolisosomas. El gen asociado a este trastorno codifica una gran proteína citosólica, llamada LYST, que se considera implicada en la circulación de los lisosomas.

- Defectos hereditarios de la actividad microbicida. La importancia de los mecanismos bactericidas dependientes del oxígeno se confirma mediante la existencia de una serie de trastornos congénitos, llamados enfermedad granulomatosa crónica, y que se caracteriza por defectos en la destrucción de las bacterias y en el que los pacientes son susceptibles a las infecciones bacterianas de repetición. La enfermedad granulomatosa crónica se debe a efectos hereditarios en los genes que codifican los componentes de la fagocito oxidasa, que genera O₂. Las variantes más frecuentes son el defecto ligado a X de uno de los componentes ligados a la membrana y los defectos autosómicos recesivos de los genes que codifican los dos componentes citoplasmáticos. El nombre de esta enfermedad se debe a que una rica reacción inflamatoria con abundantes macrófagos trata de controlar la infección cuando la defensa inicial constituida por neutrófilos resulta inadecuada. Esto suele determinar acumulaciones de macrófagos activados que tratan de aislar los microbios, formando agregados llamados granulomas.
- Deficiencias adquiridas. A nivel clínico, la causa más frecuente de defectos en los leucocitos es la supresión de la médula ósea, que reduce la producción de leucocitos. Este cuadro se produce tras el tratamiento del cáncer (radioterapia o quimioterapia) o cuando el espacio medular se afecta por tumores, que pueden ser originados en la médula (leucemias) o corresponder a metástasis de otros orígenes. 24

Aunque hemos destacado la importancia de los leucocitos reclutados de la circulación en la respuesta inflamatoria aguda, las células que residen en los tejidos también realizan importantes funciones en la activación de la inflamación aguda. Los dos tipos celulares más importantes en este sentido son los mastocitos y los macrófagos tisulares. Estas células “centinela” están estacionadas en los tejidos que reconocen con rapidez los estímulos potencialmente lesivos e inician la reacción defensiva en el anfitrión. Los mastocitos reaccionan frente a los traumatismos físicos, los productos de degradación del complemento, los productos microbianos y los neuropéptidos. Estas células liberan histamina, leucotrienos, enzimas y muchas citocinas, sustancias todas que contribuyen a la inflamación. Los macrófagos reconocen los productos microbianos y secretan la mayor parte de las citocinas importantes para la inflamación aguda.

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

2.1.2.-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.²⁴

Acciones de Los Principales Mediadores de la Inflamación

Mediador	Fuentes Principales	Acciones
<i>DERIVADOS DE LAS CÉLULAS</i>		
<i>Histamina</i>	Mastocitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación endotelial
<i>Serotonina</i>	Plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular
<i>Prostaglandinas</i>	Mastocitos, leucocitos	Vasodilatación, dolor, fiebre
<i>Leucotrienos</i>	Mastocitos, leucocitos	Aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis, adherencia y activación de los leucocitos
<i>Factor activador de las</i>	Leucocitos, mastocitos	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular,

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

<i>plaquetas</i>		adherencia leucocitaria, quimiotaxis, desgranulación, explosión oxidativa
<i>Especies reactivas del oxígeno</i>	Leucocitos	Dstrucción de los microbios, lesión tisular
<i>Óxido Nítrico</i>	Endotelio, macrófagos	Relajación del músculo liso vascular, destrucción de los microbios
<i>Citocinas (TNF, IL-1)</i>	Macrófagos, células endoteliales, mastocitos	Activación endotelial local, fiebre,/dolor/anorexia/hipotensión, reducción de la resistencia vascular (shock)
<i>Quimiocinas</i>	Leucocitos, macrófagos activados	Quimiotoxinas, activación de los leucocitos
DERIVADOS DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS		
<i>Productos del complemento (C5a, C3a, C4a)</i>	Plasma (producido en el hígado)	Quimiotaxis y activación de los leucocitos, vasodilatación
<i>Cininas</i>	Plasma (producido en el hígado)	Aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, vasodilatación, dolor
<i>Proteasas activadas</i>	Plasma (producido en el	Activación endotelial,

<i>durante la coagulación</i>	hígado)	reclutamiento de leucocitos
-------------------------------	---------	-----------------------------

- 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, neutrofilos, 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.

- 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.

- 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.
- 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.²⁴

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:

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 Ca²⁺ 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 PGE₂, PGD₂, PGF₂, PGI₂ (prostaciclina) y TxA₂ (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

Por ejemplo, las plaquetas contienen la enzima tromboxano sintetasa, y por eso en ellas predomina el TxA₂, éste es un potente agregante plaquetario y vasoconstrictor, es inestable y se convierte con rapidez en su forma inactiva TxB₂. el endotelio vascular no expresa la tromboxano sintetasa, pero si expresa prostaciclina sintetasa, lo que le permite producir prostaciclina (PGI₂) y su producto final estable PGF₁. La prostaciclina es un vasodilatador, un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y también potencia de forma importante los efectos aumentadores de la permeabilidad y quimiotácticos de otros mediadores. Un desequilibrio entre el tromboxano y la prostaciclina se ha relacionado como una alteración precoz en la formación de los trombos en los vasos coronarios y cerebrales. La PGD₂, es la principal prostaglandina elaborada en los mastocitos; junto con la PGF₂ (ampliamente

distribuida), produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares, de forma que estimula la formación de edema. La PGF_2 estimula la contracción del músculo liso uterino y bronquial y de las arteriolas pequeñas, y la PGD_2 es quimioatrayente para los neutrófilos.

Además de sus efectos locales, las prostaglandinas participan en la patogenia del dolor y la fiebre en la inflamación. PGE_2 es hiperalérgica y hace que la piel se vuelva hipersensible a los estímulos dolorosos, como la inyección intradérmica de concentraciones subóptimas de histamina y bradicina.

- 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 de los neutrófilos, 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 neutrófilos, 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 endógenas 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 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.

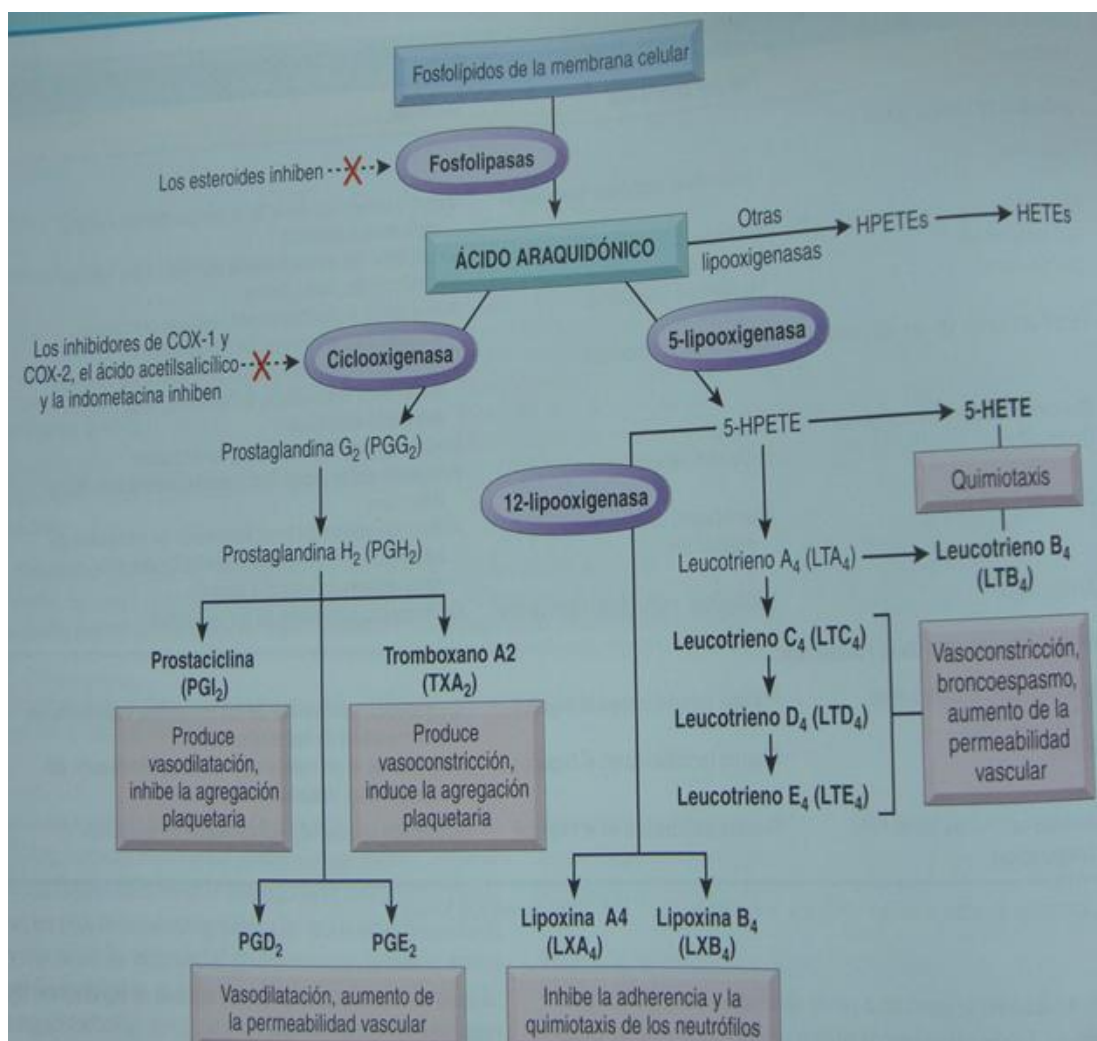


Figura 4. Mediadores químicos de la inflamación

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

Los radicales libres derivados del oxígeno se pueden liberar a nivel extracelular de los leucocitos tras su exposición a los microbios, las quimiocinas y los inmunocomplejos, o tras una estimulación fagocítica. Su producción depende, como se ha comentado antes, de la activación del sistema de la NADPH oxidasa. El anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo, son las principales especies producidas dentro de las células y se pueden combinar con NO, para dar lugar a especies reactivas del nitrógeno. La liberación extracelular de bajas concentraciones de estos potentes mediadores puede aumentar la expresión de quimiocinas, citocinas y moléculas de adherencia leucocitaria endoteliales, de modo

que se amplifica la respuesta inflamatoria. 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 neutrofilos adherentes, cuando se activan, no solo producen sus propias especies toxicas, si no 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 destrucción de los tejidos elásticos, como sucede en el enfisema.

El suero, los líquidos tisulares, y las células del anfitrión disponen de mecanismos antioxidantes que les protegen frente a estos radicales derivados del oxígeno con capacidad lesiva. La influencia de los radicales libres derivados del oxígeno en cualquier reacción inflamatoria depende del equilibrio entre la producción y la inactivación de estos Metabolitos en las células y tejidos.

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 oxido 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 musculo 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 inhibitoras, 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 neutrofilos 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 “inflamasona” 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.
- 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 y-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

Otras Citocinas en la Inflamación Aguda: la lista de citocinas implicadas en la inflamación es enorme y aumenta de forma constante. Dos que han recibido un

notable interés recientemente son: (L-6, elaborada en los macrófagos y otras células que participa en las reacciones locales y sistémicas; e IL-17, producida principalmente por los linfocitos T, que induce el reclutamiento de los neutrofilos. Los antagonistas frente a estas dos moléculas están en fase de ensayo clínico para las enfermedades inflamatorias. Las citocinas también tienen un papel central en la inflamación crónica.

Elementos de los Lisosomas de los Leucocitos

Los neutrofilos y los monocitos contienen gránulos lisosómicos que, tras su liberación, pueden participar en la respuesta inflamatoria. Los neutrofilos contienen dos tipos fundamentales de gránulos. Los gránulos específicos de menor tamaño (o secundarios) contienen lisozima, colagenasa, gelatinasa, lactoferrina, activador de plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina. Los gránulos azurófilos de mayor tamaño (primarios) contienen mieloperoxidasa, factores bactericidas (lisozima, defensinas), hidrolasas acidas y diversas proteasas neutras (elastasa, catepsina G, colagenasas inespecíficas, proteinasa 3). Ambos tipos de gránulos se pueden fusionar con vacuolas fagocíticas que contienen material atrapado o pueden liberar su contenido hacia el espacio extracelular. Las distintas enzimas de los gránulos realizan funciones distintas. Las proteasas acidas degradan bacterias y restos celulares dentro de los fagolisosomas, en los que se alcanza con facilidad un Ph ácido.

Las proteasas neutras son capaces de degradar diversos componentes de la matriz extracelular, como colágeno, membrana basal, fibrina, elastina y cartílago, provocando una destrucción tisular que se observa en los procesos inflamatorios. Las proteasas neutras también pueden romper de forma directa las proteínas del complemento C3 y C5, liberando anafilotoxinas y un péptido similar de la cinina a partir del cininógeno. Se ha demostrado que la elastasa de los neutrofilos degrada los factores de virulencia de las bacterias y de este modo lucha también contra las infecciones bacterianas. Los monocitos y macrófagos contienen también hidrolasas

acidasa, colagenasa, elastasa, fosfolipasa y activador del plasminógeno, que pueden ser especialmente activos en las reacciones inflamatorias crónicas.

Dados los efectos destructivos de las enzimas lisosómicas, la infiltración leucocitaria inicial podría, si no se controlara, potenciar más inflamación y daño tisular. Sin embargo, estas proteasas lesivas se mantienen controladas gracias a un sistema de antiproteasas del suero y los líquidos tisulares. Entre ellas destaca por su importancia la alfa₁-antitripsina, que es el principal inhibidor de la elastasa de los neutrofilos. Una deficiencia de estos inhibidores permite la acción mantenida de las proteasas de los neutrofilos, como sucede en los pacientes con una deficiencia de alfa₁-antitripsina.

La alfa₂-macroglobulina es otra antiproteasa presente en el suero y diversas secreciones. 24-25

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 taquicininas 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 proteínas del complemento existen en forma inactiva en el plasma y muchas de ellas se activan para convertirse en enzimas proteolíticas, que degradan otras proteínas del complemento, de forma que generan una cascada enzimática capaz de amplificarse de forma tremenda. El paso crítico en la activación del complemento es la proteólisis del tercer componente. La degradación de C3 se puede producir mediante una de tres vías: la vía clásica, que se activa mediante la fijación de C1 al anticuerpo (IgM o IgG) que se ha combinado con el antígeno; la vía alternativa, que se puede estimular por las moléculas de la superficie microbiana, polisacáridos complejos, veneno de cobra y otras sustancias, en ausencia de anticuerpos; y la vía de las lectinas, en la que la lectina plasmática ligadora de manosa se une a los hidratos de carbono de los microbios y activa de forma directa a C1. Sea cual sea la vía implicada en los primeros pasos de la activación del complemento, todas culminan con la formación de una enzima activa llamada C3 convertasa, que rompe el C3 en dos fragmentos con actividad funcional distinta, C3a y C3b. C3a se libera y C3b se liga de forma covalente a la célula o molécula en la cual se está activando el

complemento. Después se une más C3b a los fragmentos generados con anterioridad para dar lugar a la C5 convertasa, que degrada el C5 para liberar C5a y dejar el C5b ligado a la superficie celular. C5b se liga a los componentes tardíos (C6 – C9), lo que culmina con la formación del complejo del ataque de la membrana (CAM, constituido por múltiples moléculas de C9) 24-26-28

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

- *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 neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Además, C5a activa la vía de la lipooxigenasa del metabolismo del AA en los neutrófilos 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 neutrófilos 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 neutrófilos. 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.

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 inflamación y la coagulación de la sangre se entremezclan con frecuencia y cada una de ellas potencia a la otra. El sistema de la coagulación se divide en dos vías que convergen, culminando en la activación de la trombina y la formación de fibrina. La vía intrínseca de la coagulación es una serie de proteínas plasmáticas que se pueden activar mediante el factor de Hageman (factor XII), una proteína sintetizada en el hígado que circula en una forma inactiva. El factor XII se activa tras el contacto con superficies de carga negativa, por ejemplo, cuando aumenta la permeabilidad vascular y las proteínas plasmáticas se extravasan hacia el espacio extravascular y contactan con el colágeno, o cuando entran en contacto con las membranas basales expuestas como consecuencia de una lesión endotelial. Entonces el factor XII sufre un cambio conformacional (que lo convierte en factor XIIa) y expone un centro activo de serina que posteriormente puede degradar sustratos proteicos y activar una serie de sistemas mediadores. La inflamación incrementa la producción de varios factores de la coagulación, determina que la superficie endotelial se vuelva

protrombogénica e inhibe los mecanismos anticoagulación, por lo que fomenta la coagulación. Por el contrario, la trombina, un producto de la coagulación, induce la inflamación mediante la unión de receptores que se llaman receptores activados por proteasas (PAR), porque se ligan a múltiples proteasas de serina parecidas a la tripsina, además de la trombina. Estos receptores son siete receptores transmembrana acoplados a la proteína G que se expresan en las plaquetas, células endoteliales y musculares lisas, y muchos otros tipos celulares. La unión al denominado receptor de tipo 1 (PAR-1) por las proteasas, sobre todo la trombina, estimula varias respuestas que inducen la inflamación.

Incluyen la movilización de P-selectina; la producción de quimiocinas y otras citocinas; la expresión de moléculas de adherencia endotelial para las integrinas leucocitarias; la inducción de ciclooxigenasa-2 y la producción de prostaglandinas; la producción de PAF y NO; y cambios en la forma endotelial. Como se ha comentado ya, estas respuestas estimulan el reclutamiento de los leucocitos y muchas otras reacciones de la inflamación. Como la coagulación y la inflamación pueden iniciar un círculo vicioso de amplificación, interferir con la coagulación es una posible estrategia terapéutica para la enfermedad inflamatoria sistémica que se produce en las infecciones bacterianas diseminadas graves. Este es el motivo para tratar este trastorno con la proteína C activada anticoagulante, que puede beneficiar a este subgrupo de pacientes. Las cininas son péptidos vasoactivos derivados de las proteínas plasmáticas llamadas cininógenos mediante la acción de unas proteasas específicas, llamadas calicreínas. Las cininas y los sistemas de coagulación están bien conectados de forma estrecha. La forma activa del factor XII, XIIa, convierte la precalicreína en su forma activa proteolítica, la enzima calicreína, que degrada un precursor de una glucoproteína plasmática, el cininógeno de alto, peso molecular, para dar lugar a la bradicina. La bradicina aumenta la permeabilidad vascular e induce la contracción del músculo liso, la dilatación de los vasos y dolor cuando se inyecta en la piel. Estos efectos se parecen a los de la histamina. La acción de la bradicinina dura poco tiempo, porque se inactiva con rapidez por una enzima llamada

cininasa. Cualquier cinina residual se inactiva durante el paso del plasma a través del pulmón gracias a la enzima convertidora de angiotensina. La propia calicreína es un potente activador del factor de Hageman, que permite la amplificación autocatalítica del estímulo inicial. La calicreína tiene actividad quimiotáctica. Pero también convierte de forma directa C5 en la quimiotaxina C5a. al mismo tiempo que el factor XIIa, induce la formación del coágulo de fibrina, activa el sistema fibrinolítico. Esta cascada contrarresta la coagulación mediante la degradación de la fibrina, de forma que se solubiliza el coágulo. La calicreína, además del activador del plasminógeno (liberado en el endotelio, los leucocitos y otros tejidos), degrada el plasminógeno, una proteína plasmática que se une al coágulo de fibrina en desarrollo para generar plasmina, una proteasa multifuncional. El sistema fibrinolítico contribuye a los fenómenos vasculares de la inflamación de varias formas. Aunque la principal función de la plasmina es lisar los coágulos de fibrina. Durante la inflamación también degrada la proteína del complemento C3 para generar fragmentos de C3, y degrada la fibrina para sintetizar productos de degradación de la fibrina, que muestran propiedades inductoras de la permeabilidad. La plasma también puede activar el factor de Hageman, que activa a su vez múltiples cascadas y amplifica la respuesta. 24

Es posible obtener una serie de conclusiones a partir de este comentario sobre las proteasas plasmáticas activadas por los sistemas del complemento, cinina y coagulación:

- 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.
- 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.

- 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.

Cuando Lewis describió la importancia de la histamina en la inflamación, se pensaba que un mediador era suficiente. Ahora nos asfixia el número de los mismos. Sin embargo, a pesar de este gran número, es posible que unos pocos mediadores sean los más importantes para las reacciones de la inflamación aguda in vivo. La redundancia de mediadores y sus acciones garantiza que esta respuesta protectora sea robusta y no sea posible alterarla con facilidad. 23-24

2.1.3.-EVOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

Aunque, como cabe esperar, muchas variables pueden modificar el proceso básico de la inflamación, incluida la intensidad y naturaleza de la lesión, la localización y el tejido afectado y la capacidad de respuesta del anfitrión, todas las reacciones inflamatorias agudas pueden evolucionar de una de las siguientes tres formas: 23-24

- *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.
- *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.
- 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 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

2.2.- CAPÍTULO II

DOLOR

El dolor es una sensación frecuente y desagradable que cuando se presenta puede tener diversas connotaciones e intensidades, así como diferentes orígenes.

Casi todas las enfermedades producen dolor; muchas veces el dolor es localizado y patognomónico, permitiendo así, que el médico pueda establecer el diagnóstico de la enfermedad, basado en gran parte, de sus conocimientos sobre las cualidades del dolor.

Los múltiples estudios clínicos que han tratado de revelar los mecanismos del dolor coinciden en que el daño tisular producido por lesiones o enfermedades internas,

establece una serie de estímulos no cíclicos que generan impulsos. Estos impulsos viajan al sistema nervioso central y producen respuestas reflejas segmentales, suprasegmentales y corticales, a partir de las cuales se experimenta la sensación de dolor, así como de las demás respuestas motoras y mecanismos psicodinámicos. El fin primordial es advertir al organismo del estímulo doloroso (la sensación negativa del dolor promueve el aprendizaje que permite evitar futuras lesiones) y proteger el área dañada, ya que como consecuencia, se genera estrechez de los músculos afectados, formando un molde natural alrededor de la lesión. Cuando el tejido sana, la inflamación cede y el sistema nervioso central envía signos que permiten disminuir el dolor y el espasmo muscular. (34,39)

2.2.1.-DEFINICIÓN DEL DOLOR

El dolor es un fenómeno o sensación subjetiva compleja, consiste en una sensación desagradable que indica una lesión potencial o real del cuerpo, y la respuesta afectiva al mismo.

El dolor es un mecanismo que sirve para proteger al organismo, aparece siempre que ha sido lesionado cualquier tejido, y hace que el individuo reaccione eliminando o alejándose del estímulo doloroso.

El dolor es una denominación de una serie de sensaciones, que según su carácter pueden presentar enormes diferencias y según su intensidad llegar a ser desde desagradables hasta llevaderas. (39)

2.2.2.-CLASES Y CUALIDADES DEL DOLOR

El dolor puede ser dividido en dos grandes clases principales:

- Dolor rápido o vivo
- Dolor lento

Dolor Rápido o Vivo.-

El dolor rápido es denominado mediante múltiples términos: dolor intenso, dolor punzante, dolor agudo y dolor de descarga eléctrica. Es una señal biológica esencial de la posibilidad de una lesión o de la extensión de la misma, pues se percibe alrededor de 0.1 segundos inmediatamente después de aplicar un estímulo doloroso. Generalmente, esta clase de dolor se percibe al punzar la piel con una aguja, cortarla con un cuchillo, al recibir una descarga eléctrica o al producirse bruscamente una quemadura. Así mismo, el dolor que dura o se prevé que durara poco tiempo, típicamente menos de un mes. A menudo se asocia con ansiedad y con hiperreactividad del sistema nervioso central autónomo (ej.: taquicardia, aumento de frecuencia respiratoria y presión arterial, diaforesis, midriasis). (34,39)

Dolor Lento.-

El dolor lento también se conoce de diversas formas: dolor urente o de quemazón lenta, dolor sordo o profundo, dolor pulsátil, dolor nauseoso y dolor crónico. Tarda

en aparecer un segundo o más, y luego aumenta lentamente en intensidad durante muchos segundos e incluso minutos, ya que suele acompañarse de destrucción de los tejidos.

Pueden notarse en la piel y en cualquier órgano o tejido profundo, persistiendo más de un mes tras la resolución de la lesión tisular aguda, que recurre durante más de tres meses; así como también, el dolor asociado a la lesión tisular que se espera que continúe o progrese. Los signos vegetativos (ej.: lasitud, trastornos del sueño, disminución del apetito y del gusto de los alimentos, pérdida de peso, disminución de la libido, estreñimiento), suelen desarrollarse gradualmente y pueden seguirse de depresión. (34,39)

2.2.3.-FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

En general, existen tres clases de estímulos que excitan a los receptores del dolor: mecánicos, térmicos y químicos.

Comúnmente, el dolor rápido aparece al aplicar estímulos mecánicos y térmicos, mientras que el dolor lento puede obedecer a los tres tipos de estímulos.

Los estímulos del dolor son captados por receptores fisiológicos morfológicamente muy poco diferenciados (sensores, nociceptores), es decir, las terminaciones nerviosas libres. Los receptores del dolor que se encuentran en la piel y otros tejidos, son terminaciones nerviosas libres. Estas terminaciones están distribuidas en las capas superficiales de la piel, así como en algunos tejidos internos como son el periostio, las paredes arteriales, las superficies articulares, y también en la hoz del cerebro y el tentorio, dentro de la bóveda craneal. La mayoría de los demás tejidos profundos no tienen muchas terminaciones sensoriales del dolor, sino que están poco

inervados, no obstante, cualquier lesión tisular amplia puede seguir aumentando y acabar causando un dolor de tipo lento, crónico, sordo y profundo en esas áreas. (34,39)

El cuerpo celular de la primera neurona aferente se encuentra en el ganglio espinal. En la transmisión del dolor participan fibras amielinizadas (fibras C, velocidad de transmisión 0.2 – 2.0 m/seg) y mielinizadas (fibras A, 5 – 30 m/seg). Las terminaciones nerviosas libres de las fibras A reaccionan frente a una fuerte presión o al calor, mientras que las fibras C lo hacen sensiblemente frente a estímulos químicos que hacen su aparición como consecuencia de una lesión hística. Este tipo de estímulos químicos provocan un aumento de las concentraciones de H^+ y de K^+ , y pueden liberar las sustancias químicas mencionadas anteriormente (histamina, bradicinina, serotonina o acetilcolina) las cuales son muy importantes para estimular sobre todo el dolor lento que aparece después de una lesión tisular. El K^+ tiene una importancia especial, ya que, en caso de una lesión hística, salen grandes cantidades del interior de la célula. La intensidad del dolor y la concentración local extracelular de K^+ están correlacionadas entre sí. (34,39)

Las prostaglandinas y la sustancia P aumentan la sensibilidad de las terminaciones nerviosas del dolor, pero no las excitan directamente. Así, la reacción frente a estímulos químicos, mecánicos y térmicos se intensifica notablemente en presencia de las prostaglandinas (después de ser emitido un estímulo, las prostaglandinas aumentan la frecuencia de los potenciales de acción provocados en los nervios sensibles). Cuando después de un estímulo mecánico o térmico permanece el dolor, es una demostración de que estos estímulos han provocado una lesión hística con alteraciones bioquímicas. (34,39)

Como se menciono anteriormente, los estímulos químicos constituyen también una causa del dolor, como consecuencia de inflamación o isquemia (angina de pecho, infarto, o de intensos dolores que aparecen en los órganos abdominales, en caso de una excitación espástica de la musculatura lisa, y que se mantienen por una hipoxia

provocada por el espasmo (dolores viscerales). Algunas sustancias que excitan el dolor de tipo químico son:

- Bradicinina
- Serotonina
- Histamina
- Iones de potasio
- Ácidos
- Acetilcolina
- Enzimas proteolíticas

Vía Epicríptica:

Las fibras nerviosas meduladas (ricas en médula) llegan a la médula espinal a través de la raíz posterior, ascienden por el colon posterior y terminan sin interrupción directamente en las células de los núcleos de los cordones posteriores en el tronco encefálico. Desde allí, se inicia el recorrido de la segunda neurona hacia el tálamo y, finalmente, de la tercera neurona hacia la circunvolución poscentral. A través de esta vía puede conducirse una señal dolorosa rápidamente hacia la corteza cerebral y llegar a la percepción; esta es la vía de la sensibilidad epicríptica: dolor intenso y rápido. (39)

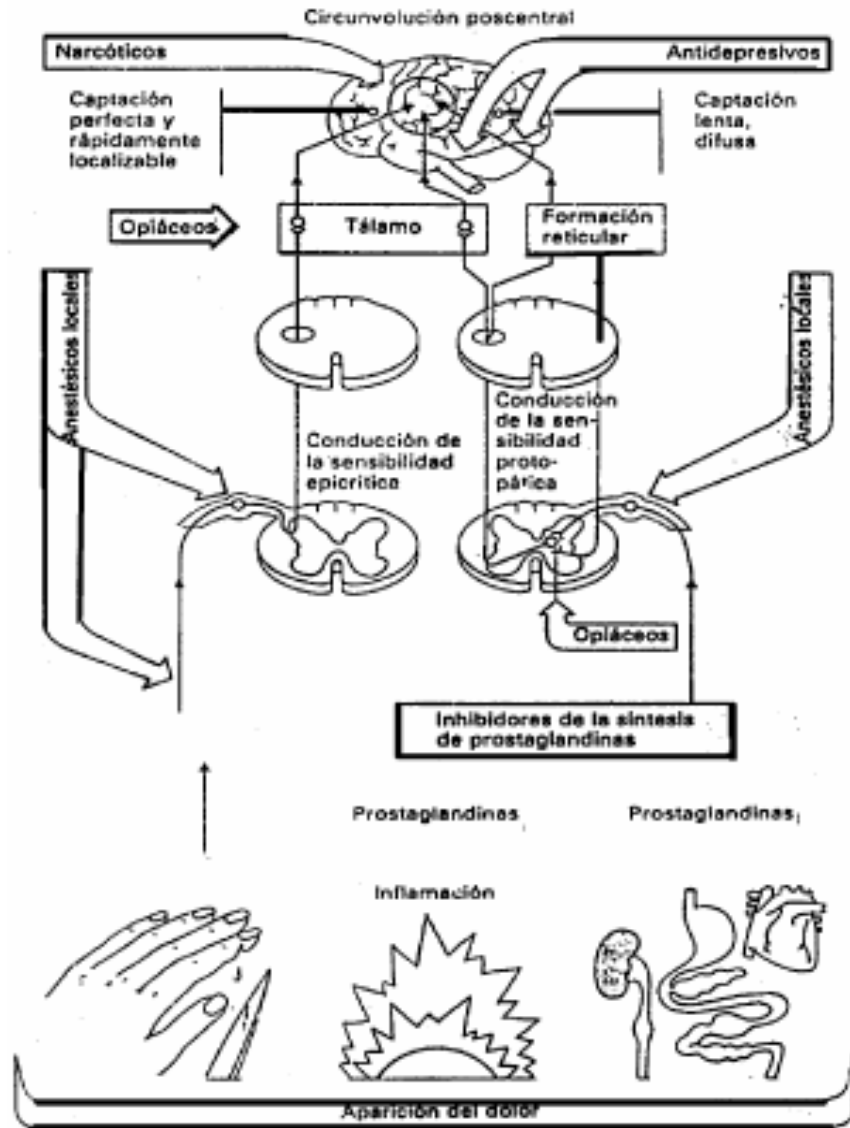


Figura 5.- Aparición y Conducción del dolor, Influencia de la Percepción

Fuente: Centro Nacional de Información de Medicamentos – Dra. Victoria Hall Ramírez – Dra. Natalia Murillo Porras- Dra. Milania Rocha Palma- Dra. Éricka Rodríguez Vera- Farmacéuticas CIMED. Tomada de: Lüllman H, Mohr K, Ziegler A 1992.

Vía Protopática:

Las fibras delgadas pobres en medula o ameduladas de lenta conducción aparecen igualmente a través de la raíz posterior en la medula espinal terminando así en su segunda neurona, que cruza hacia el lado opuesto y asciende por el cordón anterior hasta el tálamo: vía de la sensibilidad protopática de lenta conducción (dolor sordo y constante). La conducción del impulso está modulado por las fibras descendentes, las cuales tienen su origen en la formación reticular y terminan en la medula espinal, en el lugar de la comunicación de la primera a la segunda neurona. Mediante la liberación de oligopéptidos (encefalinas) puede inhibirse esta conmutación.

Cabe mencionar también que a diferencia de la mayoría de los demás receptores sensoriales del organismo, los receptores del dolor se adaptan muy poco e incluso absolutamente nada, de manera que en algunas ocasiones la excitación de las fibras del dolor se vuelve cada vez mayor, especialmente en el caso del dolor nauseoso sordo-lento, mientras sigue actuando. Este aumento en la sensibilidad de los receptores del dolor se llama hiperalgesia. Esto permite que el paciente se mantenga informado de la presencia del estímulo lesivo. ⁽³⁹⁾

Doble transmisión de las señales del dolor

Aunque los receptores del dolor sean terminaciones nerviosas libres, estas terminaciones utilizan dos vías separadas para transmitir las señales dolorosas al sistema nervioso central. Estas dos vías corresponden al menos en parte a las dos clases de dolor ya conocidas y mencionadas anteriormente: una vía para el dolor rápido-agudo y otra para el dolor lento-crónico. ⁽³⁴⁾

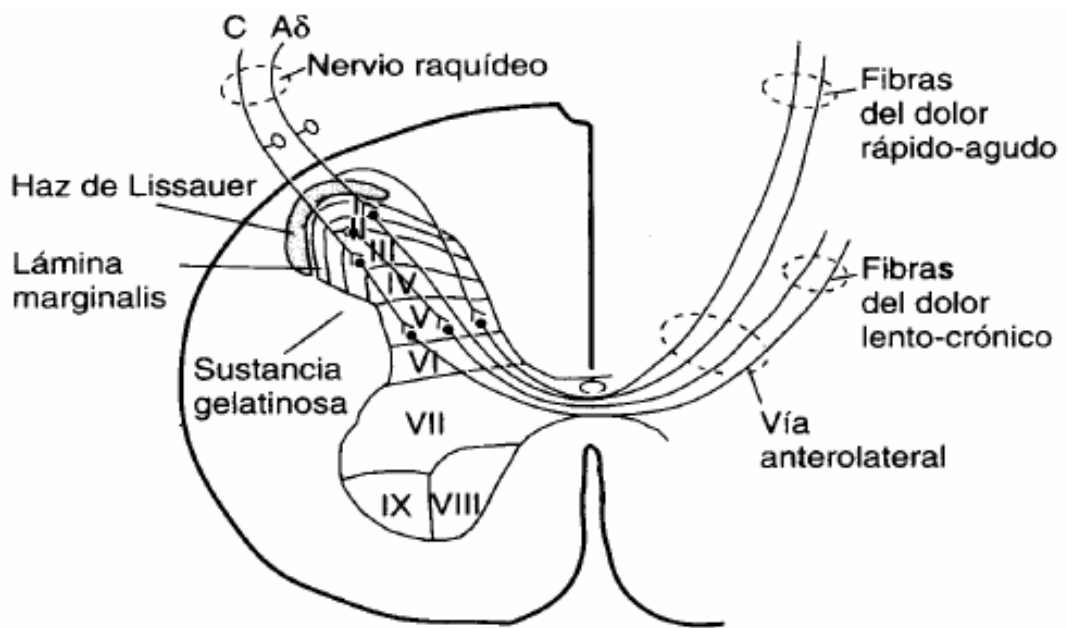


Figura 6.- Transmisión de los dos tipos de impulsos del dolor agudo-rápido y lento-cronico al llegar y al atravesar la médula espinal en su camino hacia el tronco encefálico

Fuente: Centro Nacional de Información de Medicamentos – Dra. Victoria Hall Ramírez – Dra. Natalia Murillo Porras- Dra. Milania Rocha Palma- Dra. Éricka Rodríguez Vera- Farmacéuticas CIMED. Tomada de: Guyton A., Hall J. 1997.

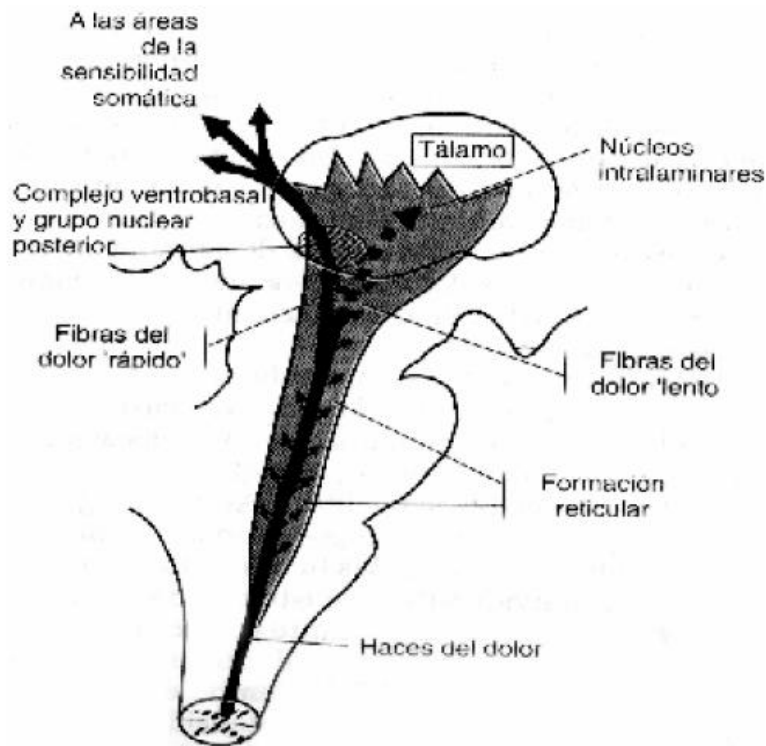


Figura 7.-Transmisión de las señales del dolor hasta el rombencéfalo, el tálamo y la corteza siguiendo ambas vías del dolor.

Fuente: Centro Nacional de Información de Medicamentos – Dra. Victoria Hall Ramírez – Dra. Natalia Murillo Porras- Dra. Milania Rocha Palma- Dra. Éricka Rodríguez Vera- Farmacéuticas CIMED. Tomada de: Guyton A., Hall J. 1997.

Desencadenamiento del dolor por inflamación

El dolor que acompaña a la inflamación y lesión tisular quizás es consecuencia de la estimulación local de las fibras del dolor y mayor sensibilidad a él (hiperalgesia), en parte como consecuencia de una mayor excitabilidad de las neuronas centrales de la médula espinal. En el desencadenamiento del dolor por inflamación, tiene particular importancia la bradicinina liberada a partir de fibrinógeno plasmático y de citocinas como TNF alfa, IL-1 e IL-8. Estos agentes liberan prostaglandinas y tal vez otros mediadores que estimulan la hiperalgesia. Los neuropéptidos, como la sustancia P y

el péptido producido por el gen de calcitonina, también intervienen en el desencadenamiento del dolor. (34)

Dosis grandes de las prostaglandinas E₂ o F_{2alfa} pueden causar dolor local intenso; asimismo, pueden causar cefalalgia y dolor vascular al ser introducidas en goteo intravenoso. La habilidad de las prostaglandinas para sensibilizar a los receptores del dolor a estímulos mecánicos y químicos es consecuencia de una disminución del umbral de los nociceptores polimodales de las fibras nerviosas C. en términos generales, los antiinflamatorios no esteroideos no modifican la hiperalgesia ni el dolor causado por acción directa de las prostaglandinas, lo cual es congruente con la idea de que los efectos analgésicos de tales fármacos provienen de la inhibición de las síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, algunos datos han sugerido que la analgesia generada por estos fármacos puede darse por mecanismos diferentes, efectos antinociceptivos en neuronas periféricas o centrales. (34,39)

2.2.4.-CONSECUENCIAS DEL DOLOR

Las consecuencias del dolor son múltiples y difieren según la naturaleza del dolor.

Los dolores se relacionan en su mayoría con incapacidad física y psicosocial, principalmente los relacionados con enfermedades crónicas (ej., artritis) o terminales (ej., cáncer).

Algunos aspectos notables en el paciente con dolor son:

- Facies del dolor
- Conducta de protección
- Insomnio o cambios en el patrón del sueño
- Cambios en la personalidad

- Irritabilidad
- Anorexia
- Pérdida de peso
- Temor a nuevas lesiones o trastornos
- Aislamiento social
- Agitación y depresión
- Egocentrismo
- Atrofia de grupos musculares
- Fatiga
- Respuestas del sistema nervioso simpático: fiebre, frío, cambios en la posición corporal.

Asimismo, la incapacidad laboral, los trastornos psicológicos y las intervenciones que estos requieren, le atribuyen al dolor consecuencias económicas que representan billones de dólares anualmente para el mundo. (39)

Influencia en la percepción del dolor

La percepción del dolor puede influirse de la siguiente manera:

- Eliminación de las causas del dolor
- Disminución de la sensibilidad de los nociceptores (analgésicos, antipiréticos, anestésicos locales)
- Interrupción de la conducción del dolor en los nervios sensibles (anestésicos locales)
- Evitar la conmutación de los impulsos dolorosos en la medula espinal (opiáceos)
- Inhibición de la percepción del dolor (opiáceos, narcóticos)
- Influencia en la elaboración del dolor (antidepresivos como coanalgésicos).^(34,39)

2.3.-CAPÍTULO III

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 agente, analgésico, antipirético y antiinflamatorios. ⁽³⁴⁾

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. (34)

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.(39)

2.3.1.-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. (34,39)

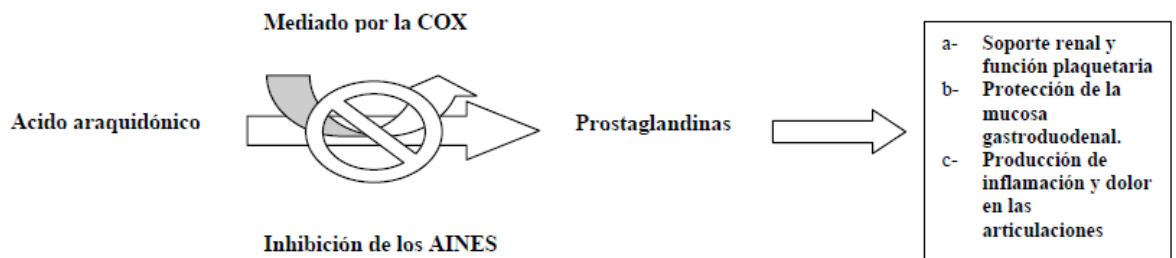


Figura 8. Mecanismo de acción de los AINES

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. (34,39)

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 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. (34,39)
- 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. (34,39)

- 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. (34,39)
- 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. (34,39)
- 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. (34,39)
- 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. (34,39)

Terapia neural vs aines 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.

Clasificación de antiinflamatorios no esteroides
2000-2001

♦ Acidos propiónicos

Fenoprofen

Flurbiprofen

Ibuprofen

Ketoprofen

Naproxen

Oxaprozín

Acido tiaprofénico

♦ Acidos acéticos

Derivado fenilacético

♦ Diclofenaco sódico

♦ Diclofeco potasico

Derivado piranoindolacético

♦ Etodolac

Derivado pirrolacético

Indometacina

Sulindaco

Tolmentín

Ketorolac

♦ Acidos 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 .21^a Edition. Massachusettes,USA. Rand Mc Nally (10).

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

- Salicilatos

El ácido salicílico es tan irritante que sólo puede utilizarse en forma externa; es por ello que se han sintetizado derivados del mismo para uso sistémico. De hecho, la acción de los salicilatos se debe a su contenido de ácido salicílico y a su habilidad para acetilar las proteínas.

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. ⁽³⁴⁾

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. ⁽³⁴⁾

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. (34)

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.

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. (34)

- 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 claramente, 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. (34,39)

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. (34,39)

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 acetaminofen (150-250 mg/kg) en una sola dosis. De igual forma, dosis de 20-25 g o más pueden ser mortales. (34,39)

- Derivados pirazólicos

Con fines analgésicos y antitérmicos se emplean el metamizol o dipirona y la propifenzona. Con fines antiinflamatorios y analgésicos: la fenilbutazona. (34,39)

- 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 reumatoidea, 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. (39)

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. (39)

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. (34,39)

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 diverso 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. (34)

- 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 ampiroxicam, el droxicam, el pivoxicam el lornoxicam y el cinoxicam. (34,39)

- 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 mefenámico 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. (34,39)

- 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. (39)

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 plasmáticas 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. (34)

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. (34,39)

- 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). (34,39)

- 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. (34,39)

2.3.2.-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.⁽³⁴⁾

- **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. ^(34,39)

- **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 cicloxigenasa selectivos. (34,39)

2.3.3.-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. (34,39)

- **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. (34)

- **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. (34,39)

2.3.4.-EFECTOS ADVERSOS

Los efectos secundarios más frecuentes asociados con el uso de AINES son trastornos 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.

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. (39)

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

Por otro lado, estudios en animales han demostrado que los neutrófilos ejercen cierto efecto en el daño gastroduodenal: una falla en la producción de prostaglandinas aparentemente induce un incremento en la adhesión de neutrófilos resultando en disminución del flujo sanguíneo por obstrucción capilar y daño local por radicales libres a partir de los neutrófilos activados, se observó que un bloqueo en la adhesión al endotelio vascular de los neutrófilos o la presencia de neutropenia reducen dramáticamente la severidad del daño a este nivel.

Algunos AINES pueden ejercer un efecto irritante o erosivo de la mucosa gástrica por un segundo mecanismo directo: AINES ácidos incluyendo la aspirina se convierten en liposolubles a un pH bajo. Al ser tomados oralmente cruzan la barrera lipídica dentro de las células de la mucosa gástrica, estando en este medio (pH intracelular) son atrapados e interrumpen la función celular probablemente inhibiendo la fosforilación oxidativa mitocondrial. (39)

Factores de riesgo son

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

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

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

Se considera que el paracetamol no constituye una causa de úlceras pépticas o su complicación debido a que carece de los efectos producidos por los AINES posiblemente debido a la existencia de una tercera isoforma de la COX sobre la que se postula estaría actuando este compuesto.

Como profilaxis en pacientes con alto riesgo de gastropatía inducida por AINES se han utilizado antagonistas H₂ de la histamina, sucralfato, inhibidores de bomba de protones y misoprostol.

Evidencia reciente muestra que dosis de 20 mg o 40 mg diarios de omeprazol son significativamente superiores y mejor tolerados que el misoprostol (200 mg tomado cuatro veces diarias) y la ranitidina (150 mg dos veces al día) en la prevención primaria y secundaria del daño gástrico y duodenal. Un antagonista H₂ puede considerarse como alternativa para cicatrizar úlceras duodenales. (34,39)

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. (34)

Efectos hematológicos

Anemia, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia y agranulocitosis se pueden presentar con el uso de los AINES. La finlbutazona 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. (34,39)

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 aspitina, 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 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. (34)

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. (34)

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. (34,39)

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. (34)

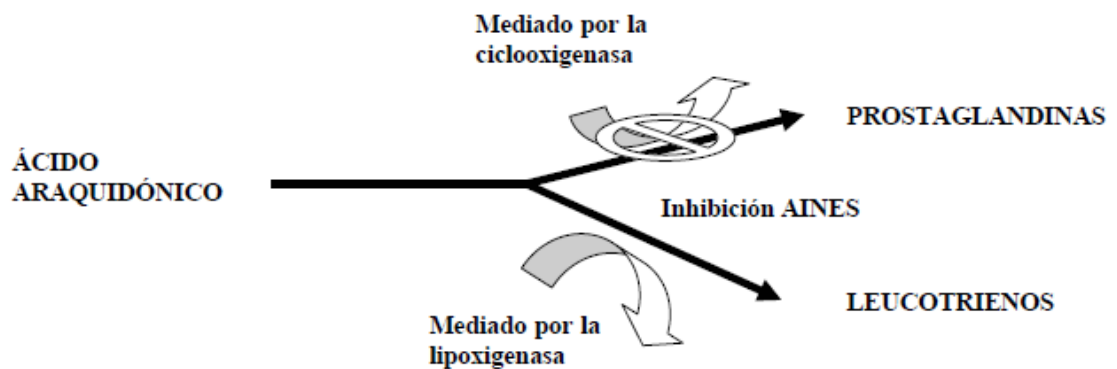


Figura 9. Diversificación de la producción de ácido araquidónico en leucotrienos

Fuente: Huang, S. Rheumatology. Basics of therapy

2.3.5.-INTERACCIONES

Se reporta interacción de los AINES con las siguientes drogas.

- 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 plasmática hasta en un 50%
- Alcohol: el uso de fenilbutazona puede potenciar el daño a la capacidad psicomotora
- Corticoesteroides: 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 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 líquidos.
- 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. (34,39)

2.3.6.-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 ciclooxigenasa, 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 ciclooxigenasa, las cuales presentan notables características diferenciales. La ciclooxigenasa 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. ⁽³⁴⁾

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 (cautelaramente 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. ^(34,39)

2.4.-CAPÍTULO IV

TERAPIA NEURAL

Existe una terapia considerada alternativa, utilizada en países como Alemania, Austria, Suiza, Colombia, México, Argentina, etc., todavía en fase de evaluación y estudio, denominada Terapia Neural (TN), la cual es un método de diagnóstico y tratamiento de enfermedades causadas por trastornos en el sistema eléctrico del cuerpo, denominados “campos de interferencia” que no es más que un sector del organismo que produce una irritación persistente en el sistema nervioso y que con el tiempo da síntomas patológicos en un área distante en cualquier parte del cuerpo. Es una terapia integral que asienta sus bases en su manera de actuar en el organismo enfermo a través de una acción reguladora y equilibrante del sistema nervioso vegetativo mediante la inyección de microdosis de anestésicos locales (preferentemente procaína) mediante diversas técnicas, en puntos dolorosos, cicatrices, gelosas, glándulas, ganglios, y nervios periféricos, con el fin de restablecer en el organismo el orden biológico alterado por la enfermedad y conseguir con ello la curación. La utilidad terapéutica de esta técnica ha sido aplicada en el dolor agudo y

persistente, alteraciones en el sistema digestivo, respiratorio, cardiovascular, urinario, genital femenino y masculino, SNC y SNP, piel, articulaciones, etc. Es por esta razón que se plantea su utilización en la NT como tratamiento alternativo, no invasivo y económico. (22,38)

2.4.1.-HISTORIA

Tiene sus inicios en las investigaciones de los rusos Pavlov y Speransky. Médicos y cirujanos investigadores como Spiess, Head, Wischnewsky, Bikow, Leriche, Schleich y otros forman las dilatadas bases de la terapia a través del sistema nervioso. Más tarde, *los hermanos médicos alemanes Ferdinand y Walter Huneke*, desarrollaron la investigación y la sistematización propia de la Terapia Neural. (7,22)

El desarrollo de la terapia neural está íntimamente ligado con el descubrimiento y posterior desarrollo del anestésico local:

- En 1884 Koller descubrió el efecto anestésico de la cocaína en el ojo.
- En 1892 Schleich desarrolló la anestesia infiltrativa con soluciones a base de cocaína. También observó la existencia de una propiedad adicional o secundaria que no es atribuible al efecto anestésico propiamente dicho; tuvo la oportunidad de observar una disminución e inclusive la eliminación de la sintomatología reumática después de la aplicación “in situ” de la anestesia local. (7,22)
- En 1905 Spiess descubre que las heridas y los procesos inflamatorios que son anestesiados cicatrizan más rápidamente y duelen menos, lo que al margen es un indicio de que el dolor es una de las causas de las inflamaciones. (7,22)
- En 1920 el cirujano Leriche observó que la extirpación quirúrgica del ganglio estrellado puede ser reemplazado por repetidas inyecciones a este nivel con

Procaína. Observó además que las fracturas infiltradas con procaína cicatrizaban más rápidamente que aquellas no infiltradas. En 1931 consiguió la eliminación o disminución del dolor de las cicatrices quirúrgicas después de la infiltración de las mismas. Todas estas observaciones tienen su explicación no en el efecto anestésico sino en la interrupción y repolarización de las fibras nerviosas del sistema nervioso autónomo. Leriche sin embargo no logró reconocer el alcance de sus propias observaciones. (7,22)

- En 1925 los hermanos Huneke redescubren el efecto terapéutico de los anestésicos locales (desconocían los trabajos de los médicos anteriormente descritos) y crearon a través de una casuística verdaderamente amplia, un concepto nuevo de terapia y más adelante de diagnóstico. (7,22)
- En 1940 Ferdinand Huneke observa el primer “fenómeno en segundos o fenómeno flash”, es decir, que la inyección del anestésico local a nivel de una zona determinada es capaz de eliminar instantáneamente el dolor en otra zona y a distancia. Comprendió inmediatamente el alcance de esta observación, pues consiguió una vía para el tratamiento de enfermedades resistentes hasta ahora a todo tipo de terapia siendo producidos por campos interferentes distantes al sitio del dolor y de la alteración que se está tratando. (7, 22)

2.4.2.-DEFINICIÓN

La Terapia Neural significa tratamiento mediante el Sistema Nervioso, especialmente el Vegetativo, el cual se halla presente de un modo mayoritario en la piel, buscando neutralizar irritaciones que, afectando el tono neurovegetativo, desencadenan o catalizan la enfermedad. Es un método de diagnóstico y tratamiento de enfermedades causadas por trastornos en el sistema eléctrico del cuerpo, estos trastornos eléctricos son llamados campos de interferencia y pueden encontrarse en cualquier parte del organismo, desde órganos internos, ganglios, dientes y hasta en cicatrices de la piel.^(7, 22,38)

Los campos de interferencia son áreas que tienen más bajo potencial eléctrico que los tejidos circundantes. El flujo de corriente de áreas de alto voltaje hacia áreas de voltajes más bajos, parecen enviar señales confusas al sistema nervioso del cuerpo, reaccionando algunas veces en forma inapropiada, resultando en aparición de dolores y enfermedades. Estos campos interferentes pueden ser encontrados en cualquier parte del cuerpo y a menudo se encuentra en zonas alejadas de la zona que está experimentando los síntomas. ^(7, 22,38)

Cualquier infección, inflamación, traumatismo, cicatriz, afección odontológica, etc., padecida en cualquier parte del organismo, así como afecciones psíquicas estresantes, puede actuar como campo interferente. Así podemos entender cómo a partir de una intervención quirúrgica pueden aparecer "enfermedades que aparentemente no están relacionadas con esa operación" como alergias, migrañas, dolores o estreñimiento; o cómo un niño que ha padecido muchas amigdalitis y ha recibido diferentes tratamientos supresores acaba padeciendo de asma al cabo de unos años, etc. ^(7, 22,38)

Según el concepto de *Pischinger*, un campo interferente se define como una alteración del sistema intersticial conjuntivo localizada a nivel de una región anatómica determinada, por ejemplo, la zona apical dental como un caso típico en la odontología. ^(7,38)

Función.-

El SNV, con sus circuitos reguladores humorales, hormonales, neurales y celulares, toma parte en todas las reacciones del organismo. Y por su participación en los procesos mentales, emocionales, sociales y culturales, el Sistema Nervioso es una pieza clave en la integración de la totalidad del SER. (38)

Según el Dr. Peter Dosch (Alemania), cada célula equivaldría a una pequeñísima batería de potasio con un potencial de 40 a 90 milivoltios. Cada estímulo hace caer el potencial: despolarización. Normalmente la célula lo recupera de inmediato: repolarización. (38)

Si los estímulos irritantes son muy frecuentes o muy fuertes, la célula pierde la capacidad de responder ante éstos, por lo que se encontrará en un estado de despolarización permanente, debilitada y enferma. A nivel de la membrana celular se altera el funcionamiento de la bomba de sodio-potasio, esto puede provocar descargas rítmicas, actuando como campos de interferencia. (38)

La fibra muscular y nerviosa posee un potencial de membrana sumamente elevado, -40 a -90 mV. Cuando se encuentran en reposo existe un equilibrio entre los iones de sodio, potasio e hidrógeno, en este caso el potencial, como se ha dicho, es alto. (38)

La concentración de iones de potasio en el interior de la célula es 20 a 40 veces mayor que la del terreno extracelular. Una caída en la concentración de potasio causaría un alto potencial eléctrico de la membrana. (38)

Visto de esta manera la célula es una especie de “batería de potasio” que trabaja solamente si permanece en condiciones de recibir iones de potasio en forma constante. Esta función se efectúa mediante el metabolismo de oxígeno, la glicólisis y la fosforilización. (38)

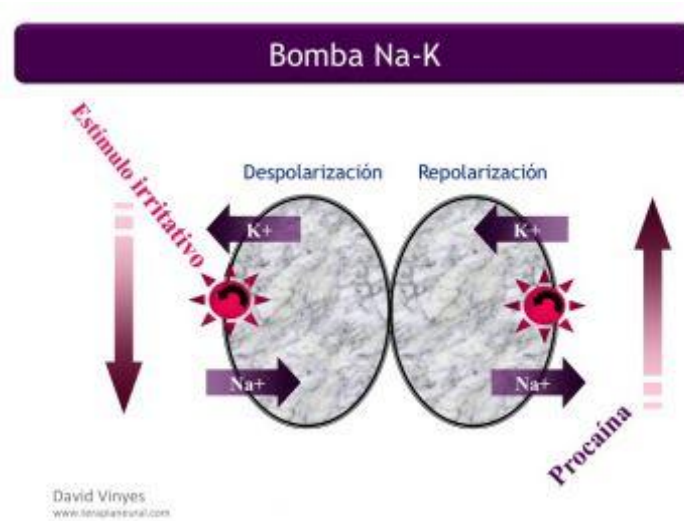


Figura 10. Bomba Na-k

Fuente: Uso de microdosis de ácido hialurónico y terapias complementarias en problemas osteoarticulares – Dr. Victor H. Atala

Si se estimula el nervio con un impulso fisiológico o incluso deteriorante y no fisiológico (químico, mecánico, térmico o eléctrico), se aflojan las superficies limítrofes y aumenta la permeabilidad. Entonces abandonan iones de potasio la fibra y los de sodio se introducen. Esto colapsa el potencial de las superficies limítrofes y surge la despolarización. (38)

Esta alteración nerviosa genera impulsos los cuales viajan a través de las vías aferentes correspondientes hacia la médula espinal, el bulbo raquídeo y hasta la corteza cerebral. Los centros del dolor registran esta información despolarizante clasificando el grado de alteración causado con los innumerables factores irritativos. Cualquier estímulo puede despolarizar la célula irritada. Se altera el potencial de reposo de la membrana y el metabolismo del oxígeno. Los anestésicos locales tienen la capacidad de impermeabilizar la membrana aumentando el potencial de reposo y se intensifica el metabolismo. Entran de nuevo los iones potasio y salen los de sodio y las toxinas metabólicas al espacio intersticial, normalizándose la función celular. (38)

Para neutralizar estas irritaciones se utiliza un anestésico local muy diluido (generalmente, clorhidrato de procaína al 1 o 0.5%), que posee un alto potencial eléctrico (290 milivoltios) y se inyecta en microdosis los puntos del sistema nervioso que se considera que están más irritados y que podrían ser factores determinantes en la enfermedad. La procaína repolariza y estabiliza el potencial de membrana permitiendo así recuperar y estabilizar el SNV. (38)

2.4.3.-EFECTO NEURAL TERAPÉUTICO

Se trata de una terapia de estimulación inespecífica en la cual se evidencia después de la inyección el desbloqueo de las neuronas o sus prolongaciones, acompañado simultáneamente con un aumento del umbral de irritación. Este aumento del umbral evitaría que un nivel de irritación parecido al anterior vaya a afectar de nuevo la integridad celular. (22,38)

Para lograr esta estimulación, se utilizan anestésicos locales, más comúnmente la procaína al 1 %, que, además de tener su efecto anestésico, al ser aplicados a bajas diluciones, restauran los potenciales eléctricos alterados o regula las membranas celulares inestables eléctricamente, obteniendo un efecto inmediato. (22,38)

Cuando anestesiamos, el efecto en una célula normal que posee un potencial de membrana de 90 mV + 290 mV del anestésico, da como resultado una célula hiperpolarizada que pasados los 90 min del efecto anestésico, de nuevo tendrá los 90 mV iniciales. (22,38)

Con la terapia neural tenemos una célula despolarizada que apenas tiene un potencial de membrana de 30 mV o menos + 290 mV del anestésico local, da como resultado también una célula hiperpolarizada pero que pasado el efecto anestésico permanece repolarizada de nuevo con 90 mV por lo menos por 12 a 20 horas, lo que indica que el efecto neuralterapéutico es mucho más prolongado que el efecto anestésico. (22,38)

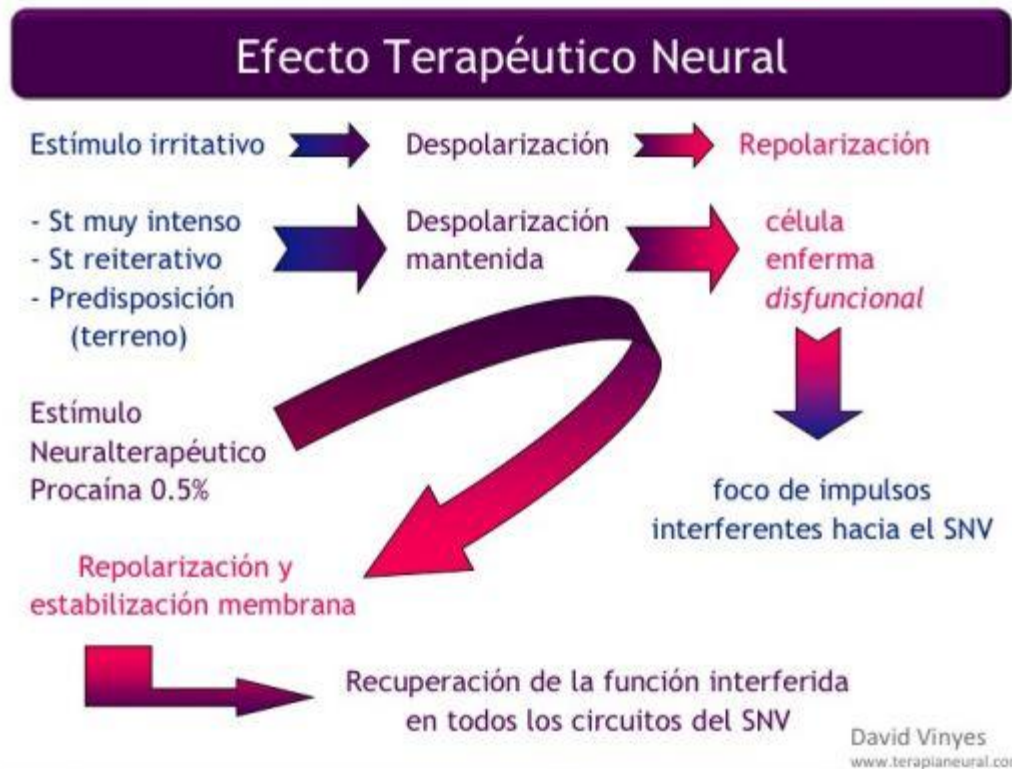


Figura 11. Efecto terapéutico neural

Fuente: Uso de microdosis de ácido hialurónico y terapias complementarias en problemas osteoarticulares – Dr. Victor H. Atala

En el caso de una inyección en los dientes el efecto repolarizante solamente tiene una duración de 8 horas y no de 20 horas. La explicación de esto no es clara, pero hay autores que indican que es debido a la compleja anatomía de los dientes. (22,38)

La mejoría lograda con la Terapia Neural puede ser inmediata y suele aumentar con la repetición, hasta llegar a la ausencia de síntomas; para conseguir el efecto repolarizante permanente, únicamente se da en los casos en la cual la cronicidad de una lesión no haya producido daños anatómicos irreversibles. (22,38)

A diferencia de la terapéutica farmacológica, en la que el organismo acaba por habituarse a la droga siendo necesaria cambiarla o aumentar la dosis para lograr efectos similares, aquí la mejoría suele ser cada vez más duradera y los síntomas

menos intensos, debido en parte a que se actúa sobre un punto del SNV cada vez menos irritado. (22,38)

2.4.4.-TIPOS DE APLICACIONES.-

1. Terapia a través del llamado sitio del dolor o “locus dolendi”. Consiste en la inyección directa del anestésico local en los puntos dolorosos a la palpación. Son llamados también “Myofascial Trigger Points” o puntos gatillo. (38)
2. Terapia a través de segmentos según Head o “terapia segmental”. Cada segmento está formado por dermatones, miotones, esclerotones, neurotones, angiotones, viscerotones, etc. Todas estas reaccionan simultáneamente como un todo debido a que poseen un origen embriológico común. (38)

Según las investigaciones realizadas en la Universidad de Viena, por Pischinger y colaboradores, todas las funciones vitales como: metabolismo, circulación sanguínea, respiración celular, presupuesto energético, temperatura, equilibrio ácido base, etc., son reguladas por el "El Sistema Ambiente - Celular" o sistema vegetativo básico.(7,38)

Pischinger describe que entre célula y célula existe una vía de tránsito que permite la comunicación de todo el organismo y le denominó “Sistema Vegetativo Básico”. El sistema vegetativo básico está constituido por el tejido conectivo laxo, con sus células de tejido conjuntivo, líquido extracelular, nervios y capilares. Este sistema se encuentra distribuido por todo el organismo, interconectando todas y cada una de sus partes en forma de una sinopsis ubicuitaria. Ni los terminales nerviosos vegetativo, ni los capilares sanguíneos, ni los vasos linfáticos hacen contacto con las células; por lo

tanto, todas las señales de información llegan en última instancia al Sistema Vegetativo Básico. (7,38)

2.4.5.-ESQUEMA DE LA TEORÍA SEGÚN PISCHINGER

Todas las células y en especial las células orgánicas o parenquimatosas (por ejemplo células hepáticas, intestinal, odontoblasto, epitelios, etc.) están separados de los capilares sanguíneos y de las terminaciones nerviosas por la sustancia intercelular, es decir, que no contactan directamente. Todo intercambio metabólico o impulso nervioso debe de realizarse a través de este tejido. Este es el llamado “sistema intersticial” según Pischinger en el cual, además del tejido conjuntivo laxo que conforman la parte celular y humoral, inciden los factores hormonal o endocrino, nervioso autónomo y vascular en el mantenimiento de la homeóstasis de este sistema.(7)

Este sistema tiene importantes funciones:

- 1.- Mecanismo inespecífico de defensa. (7)
- 2.- Mantiene el medio adecuado para que la célula efectúe sus funciones, lo que se le conoce como Homeostasis. (7)
- 3.- Es la vía por la cual la célula recibe información. (7)

En una zona donde existe un campo interferente las células se encuentran despolarizadas y por tanto las funciones vegetativas se encuentran paralizadas al interrumpirse el suministro de energía. (7)

Cada estímulo que sea capaz de introducir energía de alguna manera en el Sistema Vegetativo Básico está en condiciones de poner en movimiento las funciones vegetativas que abarcan todo el organismo. (7)

Solo si se parte de esta base pueden ser comprendido los efectos ubicuitarios del llamado "impulso o golpe en vegetativo", no importando que la energía que se aplique sea Térmica, Eléctrica, Química, o Mecánica. (7)

Al aplicar anestésicos locales que poseen un alto potencial energético (290 mV) en microdosis en el campo interferente, se repolariza la célula y se estabiliza el potencial de membrana y con ello se recupera la función vegetativa interferida. Como terapia naturista, la finalidad de la Terapia Neural es facilitar los mecanismos de autocuración del organismo enfermo, y como terapia reguladora, lo hace para que él busque su propio orden individual e irrepitible, mediante estímulos inespecíficos en puntos específicos. (7)

Todas las funciones vitales como: metabolismo, circulación sanguínea, respiración celular, presupuesto energético, temperatura, equilibrio ácido base, etc., son reguladas por el "El Sistema Ambiente - Celular"o sistema vegetativo básico. (7)

2.4.6.-POSIBLES REACCIONES DEL ORGANISMO ANTE LA APLICACIÓN DE LA TERAPIA NEURAL SEGÚN HUNEKE

Fenómeno en segundos o Fenómeno Huneke: Reacción del Organismo a la aplicación neuralterapeutica en el campo interferente causante de una enfermedad.

Dicha reacción debe cumplir con las siguientes condiciones:

1. Desaparecer en un 100% todas las molestias a distancia producida por el campo interferente, hasta donde la anatomía lo permita. (38)

2. La total liberación de los síntomas tiene que mantenerse por lo menos 8 horas, si el campo interferente está en cavidad bucal, y 20 horas si se halla en cualquier otra parte del organismo. (38)
3. Si aparecen los síntomas y aplicamos nuevamente el tratamiento neural en el mismo campo interferente observamos que la liberación total de los síntomas tiene una mayor duración que en la aplicación anterior. (38)

Fenómeno Inverso: Reacción que consiste en un empeoramiento de los síntomas distante al sitio de aplicación del tratamiento neuralterapéutico seguido de una mejoría que tiene una duración mínima igual a la observada en el fenómeno en segundos. Este fenómeno se explica porque el campo interferente está muy sensible al manipularlo y repercute sobre el órgano blanco, produciendo un empeoramiento. A medida que el neuralterapéutico va mejorando la condición patológica del campo interferente, comienza a sentirse la desaparición de los síntomas a distancia. (38)

Fenómeno Tardío: La reacción de la mejoría se presenta después de media hora o de una hora después de la aplicación del tratamiento neuralterapéutico. La liberación de los síntomas a distancia debe tener una duración de 10 minutos si es la cavidad bucal y 20 el resto del organismo. El fenómeno tardío es el más frecuentemente observado. La reacción tardía puede significar que en el órgano blanco se encuentra establecido un proceso crónico, o que los mecanismos de reacción están disminuidos por empantanamiento mesenquímicos. (38)

La presencia de cualquiera de estos tres fenómenos: En segundos, Inverso o fenómeno tardío, confirman que la reacción en terreno focal es el campo de interferencia causal y al solucionar el problema focal, se logra la curación del paciente de aquella patología de dicho campo interferente. (38)

Fenómeno Inmediato: Reacción del Organismo al tratamiento Neuroterapéutico, cuando al realizar una aplicación local, observamos la desaparición de los síntomas a distancia. A diferencia del fenómeno en segundos presenta:

1. Una menor duración de liberación de los síntomas. Ejemplo si al aplicar terapia neural en los polos amigdalares observamos liberación del dolor en una rodilla y el paciente reporta una duración del efecto de 6 horas. (22,38)
2. Una evidente mejoría sin la desaparición total de los síntomas. Este fenómeno inmediato significa que el tratamiento sobre el terreno focal no ha sido suficiente, o que estamos frente a la existencia de otro campo de interferencia activo. (22,38)

Fenómeno Retrógrado: Reacción que se produce al realizar una terapia Segmental, consiste en la aparición inmediata a la aplicación del neuralterapéutico, de un síntoma a distancia, ejemplo al aplicar la inyección en la articulación del hombro aparece inmediatamente un dolor en un diente. Este fenómeno pone de manifiesto que existe una interferencia en ese diente. (22,38)

2.4.7.-ENSEÑANZA DE HUNEKE

1. Cada enfermedad crónica puede deberse a campo interferente.
2. Cada lugar del cuerpo puede convertirse en campo interferente.
3. La inyección de procaína al 1% en el campo de interferencia culpable cura las enfermedades debidas a este, vía fenómeno en segundos (o fenómeno HUNEKE) siempre y cuando que esto sea aun anatómicamente posible. (22,38)

MATERIALES Y TÉCNICA.-

MATERIALES:

- Antisépticos
- Guantes

- Inyectadoras
- Agujas
- Procaína al 1% (Genaplex® al 1%). (38)

TÉCNICA:

En la terapia segmental:

1.- Inyección directa sobre los sitios con desórdenes dolorosos:

- * Músculos, tendones, ligamentos, huesos, articulaciones y nervios
- * Contusiones, hematomas, abrasiones, cicatrices dolorosas y todas las formas de traumas. (38)

2.- Inyección paravertebral en los territorios segmentarios relevantes. (38)

3.- Inyección en los ganglios o cadenas ganglionares del simpático. (38)

En la inyección directa sobre los sitios con desórdenes dolorosos, hay numerosas técnicas, solo me voy a enfocar en las técnicas en la cabeza. (38)

a.- Pápula intradérmica:

*Indicaciones:

Se utiliza en todo tejido alterado, bien sea como síntoma, o bien como información del examen físico. (38)

*Técnica:

Debe ser estrictamente intradérmico.

Aguja 27 o 30, 0.2 cc a 0.4 cc de procaína. (38)

b.- Intracicatrizal:

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

*Indicaciones:

- Terapia segmental: Toda cicatriz dentro del segmento tratado. Debe ser inyectado en la misma sesión. (38)

- Búsqueda de campos de interferencia

*Técnica:

Aguja 27

Inyección superficial tratando de levantar la superficie de la cicatriz

Si la cicatriz es profunda debe ser tratada en profundidad. (38)

A nivel de la cabeza:

1.- Intra-arterial temporal:

*Indicaciones: Arteritis temporal, migrañas, cefaleas temporales. (38)

* Técnica:

Aguja 30, 1 cc de procaína

Inserción: Pulso palpable sobre la sien, externo y superior al pabellón auricular. (38)

2.- Nervio Supraorbitario:

*Indicaciones: Neuralgia del trigémino, orzuelo, sinusitis frontal, herpes zoster. (38)

*Técnica:

Aguja 27, 0.5 cc de procaína

Inserción: Con el pulgar, palpar la escotadura supraorbitaria (dolorosa), dirigir cranealmente hasta contacto óseo (parestesia). (38)

3.- Nervio Infraorbitario:

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

*Indicaciones: Neuralgia del trigémino, dolor supramaxilar en ausencia de patología dentaria, sinusitis maxilar, dolor facial. (38)

*Técnica:

Aguja 27, 0.5 cc de procaína

Inserción: Foramen palpable y doloroso, medial al centro del reborde orbitario, 8 mm por debajo del mismo. Dirigir craneal y medialmente hasta contacto óseo. (38)

4.- Nervio Mentoniano:

*Indicaciones: Neuralgia del trigémino, dolor facial, dolor en mentón y labio inferior. (38)

*Técnica:

Aguja 27, 0.5 cc de procaína

Inserción: Rugosidad palpable y dolorosa entre 1er. molar y borde mentoniano. Perpendicular a la piel y luego dirigir craneal y medial hasta contacto óseo. (38)

5.- Test de dientes:

*Indicaciones:

- *Terapia segmental*: Todo proceso inflamatorio de la dentadura, boca, mandíbula y maxilar. (38)

- *Búsqueda de campos de interferencia*: Dientes desplazados, infectados o desvitalizados, restos de raíz (Rx), osteítis residual, tratamiento de conducto, cirugía de seno maxilar, enfermedades de la mucosa. (38)

*Técnica:

Aguja 27 o 30 larga, 0.3 cc de procaína

Inserción: En cada raíz dentaria a probar, inyectar 0.3 cc de ambos lados (bucal y palatino).

6.- Tiroides

7.- Amígdalas

8.- Adenoides

9.- Corona del cráneo

10.- Proceso mastoideo. (38)

2.4.8.-PROCAÍNA

El clorhidrato de procaína es un anestésico local que produce una pérdida reversible de la sensibilidad por disminución de la conducción de impulsos nerviosos sensoriales cerca del sitio de aplicación. Se utiliza principalmente con la finalidad de suprimir o bloquear los impulsos nociceptivos, ya sea en receptores sensitivos a lo largo de un nervio o tronco nervioso o en los ganglios neuronales, tanto si la aferencia sensorial discurre por los nervios aferentes somáticos como vegetativos. En ocasiones, el bloqueo sirve también para suprimir la actividad eferente simpática de carácter vasoconstrictor. (4, 5,13)

FARMACOCINÉTICA

La procaína es un aminoéster descubierto por Einhorn, que tiene una liposolubilidad de 1, potencia relativa de 1, constante de disociación (pKa) de 8,9, comienzo de acción de 1 a 2 minutos, unión a proteínas de 6%, concentración tisular entre 1-2%, duración de la acción de 60 a 90 minutos y dosis máxima de 1000 mg. En cuanto a su biotransformación, la procaína es acetilada en el hígado y después, a nivel plasmático, es transformada en ácido para-amino-benzoico y dietil-amino-etanol, mediante una pseudo-colinesterasa y por las esterasas de los eritrocitos. La procaína, no solo se utiliza como fármaco para bloquear los canales de sodio para

proporcionar analgesia, anestesia y acción antiarrítmica, sino que tiene otras indicaciones que deriva al parecer de la interacción con otros receptores como el N-metil D-aspartato (NMDA). (12,13)

MECANISMO DE ACCIÓN

Los anestésicos locales deprimen la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas. En respuesta a la despolarización nerviosa, bloquean los canales de sodio dependientes de voltaje de la membrana celular. Los datos indican que el sitio de fijación para anestésicos locales está situado en la porción interna de la región transmembrana del canal y que la forma no ionizada del anestésico actúa como vehículo transportador para atravesar la fase lipídica de la membrana neuronal. Además, la forma ionizada es la responsable de la interacción con el receptor y, por lo tanto, de la actividad farmacológica. (5, 12,13)

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 25 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 (uno superior y uno inferior) de un hemilado en un mismo acto quirúrgico

3.2.4.-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes alérgicos a los fármacos empleados: Procaína, Ketorolaco 60mg, 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
- Licenciada en Enfermería

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

Instrumental quirúrgico empleado

- Guantes estériles
- Gorro
- Mascarillas descartables
- Cartucho de anestesia local (Lidocaína 2%) con vasoconstrictor
- Cartucho de procaína al 2%
- 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 10 cc
- Suero fisiológico

Fármacos a emplearse y materiales para administrarlos

- Procaína al 2%
- 30 ampollas Altrom (Ketorolaco 60mg)
- 60 ampollas de agua destilada de 5 cc
- 30 jeringuillas descartables 10 cc

Medición de factores

- Regla completamente flexible
- Cinta métrica
- Cámara fotográfica
- Marcador punta fina

3.4.-MÉTODO

- Se administraron 30ampollas de Altrom 60 mg via endovenosa a inmediatamente después de la cirugía.

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

- Para la Terapia Neural se colocó un día antes un suero con vitamina c via intravenosa al paciente, se realiza la terapia antes de la cirugía y un día después se administra otro suero de vitamina c.
- 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 solo por dos días a una frecuencia de cada ocho horas por día

4.-RESULTADOS

4.1.-VALORACIÓN DE LOS PACIENTES PRE Y POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EDAD, SEXO (TERAPIA NEURAL)

EDAD Y SEXO								
Masculino			Alfredo Torres			17		
	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	10.7	11.2	11	48	0		
3º DÍA	10.6	10.7	11.2	11	48	1		
7º DÍA	10.5	10.7	11.2	11	48	0		

EDAD Y SEXO

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Masculino			Freddy Cuenca				17		
	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	9.5	10	46	0			
3º DÍA	9.6	9.6	9.5	10.2	44	1			
7º DÍA	9.5	9.5	9.5	10	46	0			

Femenino			Odalis Montiel				17		
	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	12.5	12.5	12.5	12.5	54	0			
3º DÍA	12.5	12.5	12.5	12.5	53	1			
7º DÍA	12.5	12.5	12.5	12.5	55	0			

Caso Clínico1:

Radiografía Panorámica

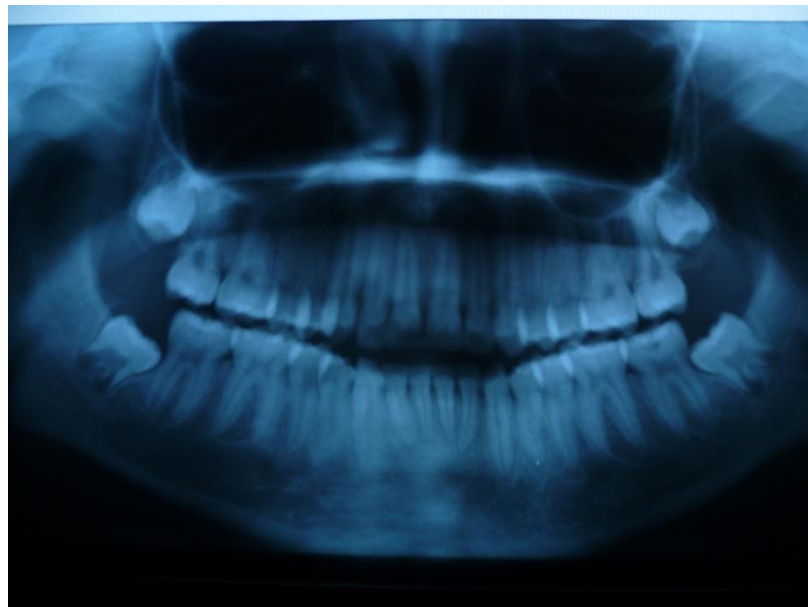


Figura 1. Radiografía Panorámica

Fuente: Eder André Arguello Zambrano

BASAL (TERAPIA NEURAL)



Figura 2. Foto frontal del paciente y medición de apertura máxima antes de la cirugía

Fuente: Eder André Argüello Zambrano



Figura 3. Mediciones de los puntos de referencia (lado izquierdo)

Fuente: Eder André Argüello Zambrano

TERCER DÍA



Figura 4. Foto frontal del paciente y medición de apertura máxima tres días después de la cirugía

Fuente: Eder André Argüello Zambrano



Figura 5. Mediciones de los puntos de referencia (lado izquierdo), tres días después de la cirugía

Fuente: Eder André Argüello Zambrano

SÉPTIMO DÍA



Figura 6.- Foto frontal del paciente y medición de apertura máxima 7 días después de la cirugía

Fuente: Eder André Argüello Zambrano

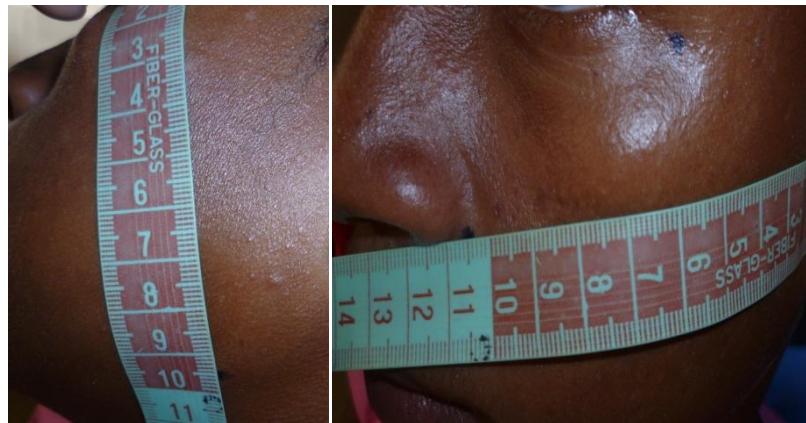


Figura 7. Mediciones de los puntos de referencia (lado izquierdo), 7 días después de la cirugía

Fuente: Eder André Argüello Zambrano

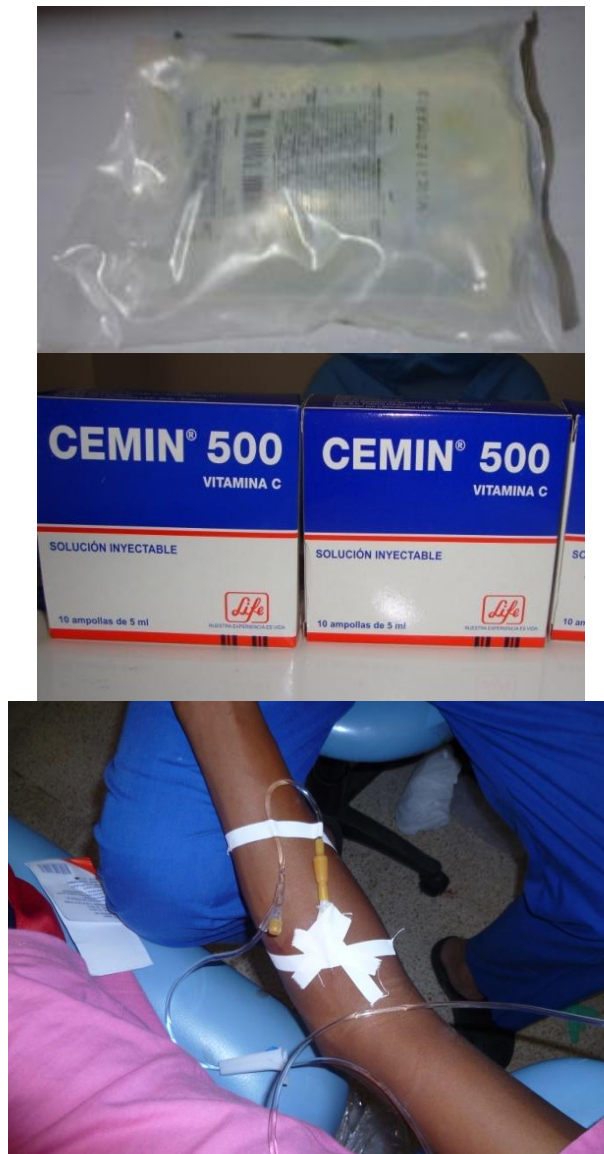


Figura 8. Solución Salina, ampollas de vitamina C y colocación de la vía 24 horas antes de la cirugía

Fuente: Eder André Argüello Zambrano



Figura 9. Preparación del paciente y llenado de los cartuchos estériles con Procaína

Fuente: Eder André Argüello Zambrano



Figura 10. Infiltración de la procaína (Terapia Neural)

Fuente: Eder André Argüello Zambrano

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores



Figura 11. Colocación de la vía con vitamina C, 24 horas después de la cirugía

EDAD Y SEXO								
Masculino		Edison Concha			17			
	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		11	47	0		
3º DÍA		9.5		11	46	1		
7º DÍA		9.5		11	47	0		

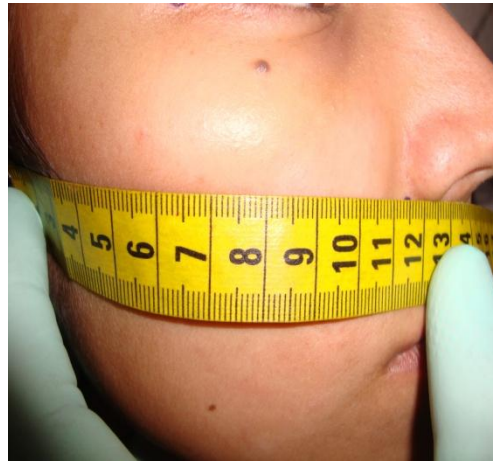
Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Caso Clínico 2:

Basal (Terapia Neural)



Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores



Tercer Dia



Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores



Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Séptimo Día



Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores



Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Priscila Nieto			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	10.3	10.3	11.5	11.5	43	0		
3º DÍA	10.3	10.3	11.5	11.5	43	1		
7º DÍA	10.3	10.3	11.5	11.5	43	0		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Yajaira Gómez			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	10.3	10.3	10	11	45	0		
3º DÍA	10.3	10.3	10	11	45	1		
7º DÍA	10.3	10.3	10	11	45	0		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Martha Parrales			19		
	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	11	12.1	11	54	0		
3º DÍA	12.1	11.2	12.2	11	53	1		
7º DÍA	12	11	12.1	11	54	0		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Andrea Concha			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	12	12	12	12	56	0		
3º DÍA	12	12	12	12	56	1		
7º DÍA	12	12	12	12	56	0		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Kristell Quijano			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	11.4	11.2	11.5	11	43	0		
3º DÍA	11.5	11.2	11.5	11.1	41	1		
7º DÍA	11.4	11.2	11.5	11	43	1		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Masculino			David Jaramillo			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	10.3	10.2	51	0		
3º DÍA	10.2	10.1	10.3	10.2	49	1		
7º DÍA	10	10	10.3	10.2	51	0		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Carlos Salazar			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	11	11	11	11	47	0		
3º DÍA	11.1	11.1	11	11	45	1		
7º DÍA	11	11	11	11	47	0		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Valeria Escobar			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	10.1	11.5	11.5	56	0		
3º DÍA	10.1	10.1	11.5	11.5	54	1		
7º DÍA	10	10.1	11.5	11.5	56	1		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Roy Arriaga			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	11.4	11.2	11.4	11.2	49	0		
3º DÍA	11.5	11.4	11.4	11.2	48	1		
7º DÍA	11.4	11.2	11.4	11.2	49	0		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Masculino			Alex Guamán			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	10.2	10.3	10	44	0		
3º DÍA	10.2	10.2	10.3	10.1	42	1		
7º DÍA	10	10.2	10.3	10	44	0		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Diana Noritz			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	9.5	9.5	9.5	9.5	38	0		
3º DÍA	9.6	9.5	9.6	9.5	36	1		
7º DÍA	9.5	9.5	9.5	9.5	38	1		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Masculino			Michael Rodríguez			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	10.2	10.2	50	0		
3º DÍA	11.2	11.1	10.3	10.2	48	1		
7º DÍA	11	11	10.2	10.2	50	0		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Andrés Padilla			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	10.4	10.3	10.5	10.3	46	0		
3º DÍA	10.4	10.3	10.5	10.3	46	1		
7º DÍA	10.4	10.3	10.5	10.3	46	0		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Masculino			Chrystian Concha			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	11	11	52	0		
3º DÍA	11	11	11	11	51	1		
7º DÍA	11	11	11	11	52	1		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Vidal Valencia			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	9.6	9.6	9.8	9.6	38	0		
3º DÍA	9.7	9.8	9.9	9.6	36	1		
7º DÍA	9.6	9.6	9.8	9.6	38	0		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Masculino			Diego Naranjo			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	10.4	10	10.3	10	42	0		
3º DÍA	10.6	10.1	10.3	10	40	1		
7º DÍA	10.4	10	10.3	10	43	0		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Jonathan Rosado			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	10.5	10.5	10.5	10.5	47	0		
3º DÍA	10.5	10.5	10.5	10.5	47	1		
7º DÍA	10.5	10.5	10.5	10.5	47	0		

4.1.1.-VARIACIÓN PROMEDIO DE LAS MEDIDAS OBTENIDAS

Odalis Montiel						
	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	1	1
7º DÍA	0	0	0	0	1	0

Alfredo Torres						
	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	0.1	0	0	0	0	1
7º DÍA	0	0	0	0	0	0

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Freddy Cuenca						
	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	0.1	0.1	0	0.2	2	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Edison Concha						
	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	1	1
7° DÍA		0		0	0	0

Yajaira Gómez						
	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

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Marta Parrales						
	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	0.1	0.2	0.1	0	1	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Priscila Nieto						
	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

Andrea Concha						
	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

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

7° DÍA	0	0	0	0	0	0
---------------	---	---	---	---	---	---

Kristell Quijano						
	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	0.1	0	0	0.1	2	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	1

David Jaramillo						
	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	0.2	0.1	0	0	2	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Carlos 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		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

3° DÍA	0.1	0.1	0	0	2	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Valeria Escobar						
	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	0.1	0	0	0	2	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	1

Roy Arriaga						
	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	0.1	0.2	0	0	1	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Alex Guaman						
	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	0.1	0.2	0	0	1	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

	DE LA MANDÍBULA (cm)				(mm)	
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.2	0	0	0.1	2	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Diana Noriz						
	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	0.1	0	0.1	0	2	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	1

Michael Rodríguez						
	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	0.2	0.1	0.1	0	2	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Andrés Padilla						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

	DE LA MANDÍBULA (cm)				(mm)	
	D	I	D	I		
3° DÍA	0	0	0	0	0	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Christian Concha						
	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	1	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	1

Vidal Valencia						
	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	0.1	0.2	0.1	0	2	1
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Diego Naranjo						
	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	0.2	0.1	0	0	2	1
7° DÍA	0	0	0	0	1	0

Jhonathan Rosado						
	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

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

EDAD Y SEXO								
Masculino			Edison Lugmania		17			
	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	11	11	48	0		
3º DÍA	11	11.3	11	11	42	2		
7º DÍA	11	11	11	11	45	1		

Caso Clínico1:

BASAL (AINES)



Figura 12. Foto frontal paciente y medición de apertura máxima antes de la cirugía

Fuente: Eder André Argüello Zambrano



Figura 13. Medición de los puntos de referencia (lado derecho) antes de la cirugía

Fuente: Eder André Argüello Zambrano

TERCER DÍA



Figura 14. Foto frontal paciente y medición de apertura máxima 3 días después de la cirugía

Fuente: Eder André Argüello Zambrano

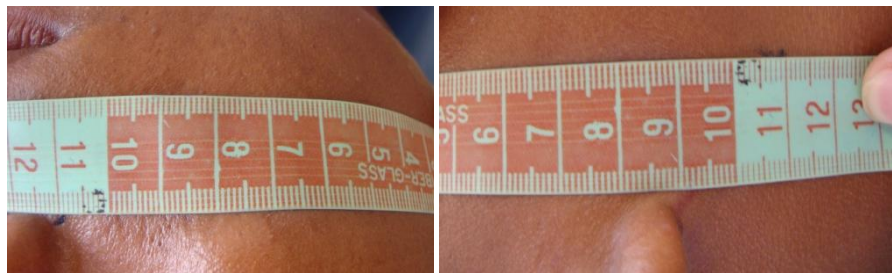


Figura 15. Medición de los puntos de referencia (lado derecho) tres días después de la cirugía

Fuente: Eder André Argüello Zambrano

SÉPTIMO DÍA



Figura 16. Foto frontal paciente y medición de apertura máxima 7 días después de la cirugía

Fuente: Eder André Argüello Zambrano



Figura 15. Medición de los puntos de referencia (lado derecho) 7 días después de la cirugía

Fuente: Eder André Argüello Zambrano

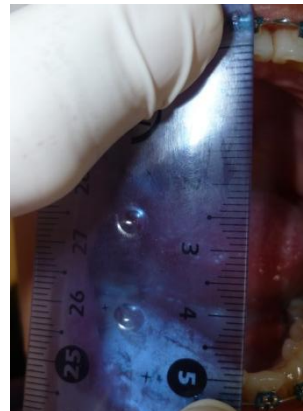
EDAD Y SEXO		
Masculino	Edison Concha	17

Terapia neural vs aines 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)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I				
BASAL	9		10.5		47	0		2
3º DÍA	10.7		11		37	3		
7º DÍA	9.6		10.7		49	2		

Caso Clínico 2:

Basal (Aines)



Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores



Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

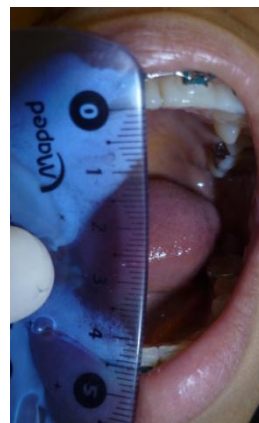
Tercer Día



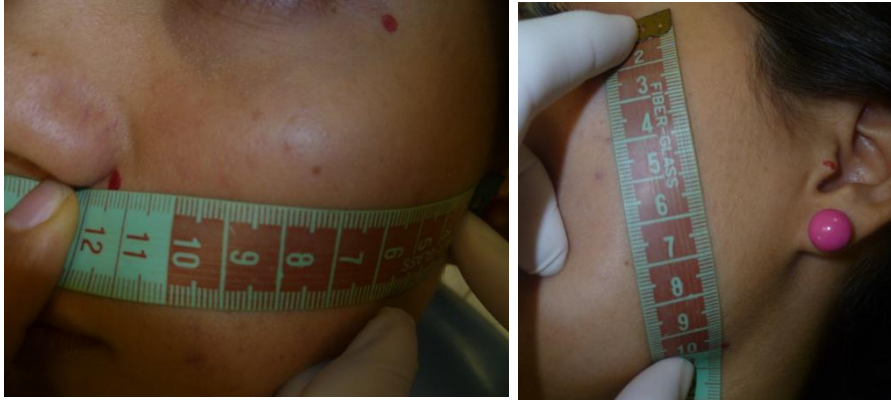
Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores



Séptimo Día



Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores



Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Emily Vargas			17		
	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	11.5	11.5	11.5	11.5	51	0		
3º DÍA	11.7	11.6	11.5	11.5	49	2		
7º DÍA	11.6	11.5	11.5	11.5	51	1		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Miguel Soria			19		
	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	11.3	11.2	56	0		
3º DÍA	11.1	11.2	11.3	11.2	50	2		
7º DÍA	11	11	11.3	11.2	56	1		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Kenia Chamba			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	9.8	9.5	11.5	10.8	48	0		
3º DÍA	9.8	9.8	11.5	10.8	32	2		
7º DÍA	9.8	9.7	11.5	10.8	41	1		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Miguel Belema			19		
	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	10.3	10.4	10.4	10.4	47	0		
3º DÍA	10.5	10.5	10.4	10.4	44	2		
7º DÍA	10.3	10.4	10.4	10.4	46	1		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Diana Arreaga			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	11	10.5	12	45	0		
3º DÍA	11	11.4	10.8	12.3	39	2		
7º DÍA	10.2	11	10.6	12	45	1		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Jefferson Álvarez			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		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

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		

EDAD Y SEXO								
Masculino			César Correa			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	9.8	10	10.5	12	39	0		
3º DÍA	9.8	10.3	10.7	12.1	36	2		
7º DÍA	9.8	10	10.5	12	39	1		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Femenino			Jessica Arreaga			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	11	11	11.5	11.7	43	0		
3º DÍA	11.2	11.3	11.5	11.8	40	2		
7º DÍA	11	11	11.5	11.7	43	1		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Jazmín Andrade			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	12	12	12	12	50	0		
3º DÍA	12.3	12.1	12.2	12.1	46	2		
7º DÍA	12	12	12	12	50	1		

Terapia neural vs aines 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								
Femenino			Andrea Meza			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	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		

Terapia neural vs aines 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								
Masculino			Jonathan Maldonado			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	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		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

EDAD Y SEXO								
Masculino			Sergio Baldeón			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	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								
Masculino			Marcelo Pizarro			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	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		

EDAD Y SEXO		
Femenino	Ericka Insuasti	24

Terapia neural vs aines 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)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I				
BASAL	9	9	11	11	31	0		2
3º DÍA	9.8	10	11	11	27	3		
7º DÍA	9.4	9.4	11	11	28	1		

EDAD Y SEXO								
Masculino		José Hidalgo				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				
BASAL	9.7	9.7	11.5	11.5	49	0		2
3º DÍA	11	10.5	12	12	23	3		
7º DÍA	9.7	9.7	11.5	11.5	32	1		

EDAD Y SEXO		
Masculino	Jonathan Barahona	24

Terapia neural vs aines 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)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I				
BASAL	12.8		10.5		30	0		1
3º DÍA	13.5		11		24	3		
7º DÍA	12.8		10.5		30	0		

EDAD Y SEXO								
Femenino			Karen Salazar			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				
BASAL	9.8	9.5	11.5	11.5	36	0		2
3º DÍA	10.4	10	12	12	25	3		
7º DÍA	9.8	9.6	11.5	11.7	34	0		

EDAD Y SEXO		
Femenino	Evelyn Soria	25

Terapia neural vs aines 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)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I			30	2
BASAL	9.5	9.5	11	11	45	0		
3º DÍA	10.2	10.8	11.9	11.5	40	1		
7º DÍA	9.8	9.6	11.4	11.3	45	0		

EDAD Y SEXO								
Masculino			Manuel Quevedo			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	10	10	12.5	12.7	40	0		
3º DÍA	11	12	13	13.2	27	3		
7º DÍA	10	10	12.5	12.7	40	0		

EDAD Y SEXO		
Masculino	Jacinto León	25

Terapia neural vs aines 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)	TIEMPO OPERATORIO (min)	PIEZAS EXTRAÍDAS
	D	I	D	I				
BASAL	10.6	10.6	11.7	11.7	42	0		2
3º DÍA	11.5	11.5	12	12	30	1		
7º DÍA	10.6	10.6	11.7	11.8	42	0		

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				
BASAL	11		9.9		65	0		1
3º DÍA	11.8		10.2		43	3		
7º DÍA	11		9.9		58	0		

EDAD Y SEXO								
-------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

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		

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		

Terapia neural vs aines 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		
3° DÍA	11.8		9.5		32	2		
7° DÍA	11		9		40	0		

4.2.1.-VARIACIÓN PROMEDIO DE LAS MEDIDAS OBTENIDAS

Michael Martínez						
	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	0.2	0	0.2	4	2
7° DÍA	0	0	0	0	2	1

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Edison Lugmania						
	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	0	0	6	2
7° DÍA	0	0	0	0	3	1

Edison Concha						
	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	1.7		1.5		10	3
7° DÍA	0.6		0.2		2	2

Emily Vargas						
	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	0.2	0.1	0	0	2	2

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

7° DÍA	0.1	0	0	0	0	1
---------------	-----	---	---	---	---	---

Miguel Soria						
	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	0.1	0.2	0	0	6	2
7° DÍA	0	0	0	0	0	1

Miguel Belema						
	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	0.2	0.1	0	0	3	2
7° DÍA	0	0	0	0	1	1

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

Kenia Chamba						
	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	0	0	16	2
7° DÍA	0	0.2	0	0	7	1

Diana Arreaga						
	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	0.4	0.3	0.3	6	2
7° DÍA	0.2	0	0.1	0	0	1

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

Terapia neural vs aines 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		
3º DÍA	0.4	0.4	0	0	12	3
7º DÍA	0	0	0	0	0	0

César Correa						
	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	0.3	0.2	0.1	3	2
7º DÍA	0	0	0	0	0	1

Jessica Arreaga						
	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	0.2	0.3	0	0.1	3	2

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

7° DÍA	0	0	0	0	0	1
---------------	---	---	---	---	---	---

Jazmín Andrade						
	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	0.1	0.2	0.1	4	2
7° DÍA	0	0	0	0	0	1

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

Andrea Meza						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

3° DÍA	0.5	0.5	0.2	0.2	19	3
7° DÍA	0.1	0.3	0	0	5	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

Jonathan Maldonado						
	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	12	3
7° DÍA	0	0.1	0	0	1	0

Sergio Baldeón						
	ÁNGULO EXTERNO DEL OJO – ÁNGULO DE LA MANDÍBULA (cm)		ALA DE LA NARIZ – TRAGUS (cm)		APERTURA MÁXIMA (mm)	DOLOR (EVA)
	D	I	D	I		

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

	DE LA MANDÍBULA (cm)				(mm)	
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.3	0.3	1	1	14	3
7° DÍA	0	0	0	0	4	1

Marcelo 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	0.5	0.5	0.5	0.5	13	3
7° DÍA	0	0	0	0	0	1

Ericka Insuasti						
	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	4	3
7° DÍA	0.4	0.4	0	0	3	1

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

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

	DE LA MANDÍBULA (cm)				(mm)	
	D	I	D	I		
3° DÍA	0.5	0.8	0.5	0.5	26	3
7° DÍA	0	0	0	0	17	1

Jonathan 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

Karen 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	0.5	0.5	0.5	11	3
7° DÍA	0	0.1	0	0.2	2	0

Evelyn Soria						
--------------	--	--	--	--	--	--

Terapia neural vs aines 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	0.7	1.3	0.9	0.5	5	1
7° DÍA	0.3	0.1	0.4	0.3	0	0

Manuel Quevedo						
	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	2	0.5	0.5	13	3
7° DÍA	0	0	0	0	0	0

Jacinto León						
	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	0.3	0	12	1
7° DÍA	0	0	0	0.1	0	0

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

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	0.8		0.3		22	3
7° DÍA	0		0		7	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

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

Terapia neural vs aines en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores

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

5.-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

1. La infiltración de procaína en el paciente disminuye considerablemente el edema y el dolor postoperatorio.
2. La administración de procaína reduce la aparición de trismus en el paciente
3. La administración de ketorolaco de 60mg resulto ser eficaz en el dolor postoperatorio, sin embargo la aplicación de procaína tuvo mayor efecto en dicho dolor reduciéndolo casi en su totalidad.
4. La aplicación de la terapia neural en los pacientes hace que se tomen menos medidas farmacológicas para la analgesia y la inflamación, por lo que el paciente tiene mejor confort.

Recomendaciones

1. Emplear la terapia neural en los procedimientos quirúrgicos dado que son más aceptados por el paciente y tiene mejores resultados en cuanto a las manifestaciones clínicas del trauma postquirúrgico
2. Para la administración intravenosa del Aines, debe diluirse con el fin de evitar complicaciones que acompañan a estos medicamentos.

6.-BIBLIOGRAFÍA

1. Terapia Neural.com
La Interferencia de la Muela del Juicio
Dra. Montserrat Noguera
Año: 7 de Marzo del 2010
2. Medicina y Patología Oral
Actualización en el Tratamiento del Dolor Orofacial
Luis Martorell y Berta García Mira (alumnos del Máster en Cirugía e Implantología Bucal)
Miguel Peñarrocha Diago (Profesor Titular de Estomatología. Director del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. España)
Págs. 293 – 295
Año: 29/02/2004
3. ***Algunas Consideraciones Acerca de la Terapia Neural***
Dr. Edilberto Trinchet Ayala (Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología y Máster en Medicina Tradicional y Natural)
Ciudad de la Habana
Año: Octubre del 2005

4. Colombia Médica Vol.32 N^a 3
Anestésicos Locales en Odontología
Miguel Evelio León (Profesor Asistente Director del Grupo de Investigación Cirugía Oral y Maxilofacial, Escuela de Odontología. Universidad del Valle. Cali).
Año: 2001

5. Terapia Neural.com
Procaína
Dr. David Vinyes
Ciudad de Barcelona (España)
Año: 4 de Mayo del 2011

6. Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología
Manejo del Blefaroespasma con Terapia Local con Procaína
Dra. Catalina Jiménez O. (Médica Cirujana Oftalmóloga)
Dr. Carlos Tellez C. (médico Cirujano Oftalmólogo)
Págs. 350 – 361
Año: Septiembre del 2007

7. Archivo Médico de Camagüey
Odontología Neurofocal como parte de la Terapia Neural
Dr. Julio Barciela Calderón (Homeópata)
Dra. Marlen de la Torre Roses (Especialista de I Grado Anatomía Humana)
Dra. Nereyda Cabrera Carballo (Especialista de II Grado Anatomía Humana)
Dra. María Barrios Rodríguez (Especialista de I Grado Histología)
Año: 2006

8. ***Diseño de un Modelo de Historia Clínica para Terapia Neural acorde con la Reglamentación actual en Colombia***
Universidad Nacional de Colombia (Facultad de Medicina)
Paulo Renato Segura Chávez (Maestría en Medicina Alternativa)
Págs. 63 – 101
Año: 2010

9. Universidad Nacional de Colombia (Departamento de Medicina Alternativa)
Modificaciones en la Calidad de Vida en Pacientes con Dolor Osteo-Muscular Tratados con Terapia Neural en la Consulta Externa
Dr. Omar Henry Panche Cuervo (Título de Maestría en Terapia Neural)
Págs. 1-5; 20-31; 51-54
Año: 2010

10. XIII Congreso Virtual de Psiquiatría.com (Interpsiquis 2012)
Efectos de la Terapia Neural en Adultos con Migraña
Ana Avendaño M. y Elsa Arciniegas O.
Gustavo Ballesteros y Jaime Torres
Juliana Sierra
Victor Hugo Forero (Médico Epidemiólogo)
Año: Febrero 2012
11. Revista Facultad de Odontología de la Universidad Latina de Costa Rica (Vol. 2)
Odontología Vital
Lcda. Graciela Tuckler Mejía
Págs. 40 – 48
Año: 2005
12. Revista de los Estudiantes de Medicina de la Universidad Industrial de Santander
Procaína, epigenética y Terapia Neural en el Cáncer, ¿Una alternativa Terapéutica?
Juan Jiménez Illera (Máster en Medicina Alternativa, área Terapia Neural)
Maria Luisa Cárdenas (Máster en Farmacología)
Año: 22 de Julio del 2011
13. Terapias Alternativas
La Procaína un Anestésico que revoluciona la Medicina
Lcda. Elena Vergara (Universidad de Navarra)
Año: 21 de Octubre del 2011
14. Revista Archivo Médico de Camagüey
Resultados de la Aplicación de la Terapia Neural en la Lumbalgia Inespecífica
Dr. Roberto Medrano García (Especialista de II Grado en Neurocirugía)
Dr. Ariel Varela Hernández (Especialista de II Grado en Neurocirugía)
Dra. Marlén de la Torre Rosés (Especialista en II Grado en Anatomía Humana)
Lcdo. Rafael Mendoza Cisneros (Lcdo. en Ciencias Matemáticas)
Dra. Yamila Acosta Davison (Especialista de I Grado en Medicina Integral)
Año: Febrero del 2011
15. Escuela Universitaria de Enfermería Santa Madrona
Salud, Enfermería y Terapia Neural
Lcda. Ester Burrel Serrat

Págs. 31 – 83
Año: 2008

16. Revista Archivo Médico de Camagüey
Resultados de la Terapia Neural en la Faringitis Crónica
Dra. María Álvarez Urbay (Especialista de I Grado en Otorrinolaringología)
Dr. Héctor Conejero Ivárez (Especialista en I Grado de Medicina General)
Dra. Magaly Boudet Ávila (Especialista de I Grado en Otorrinolaringología)
Dr. Guillermo Ferrer Murgas (Especialista en II Grado en Otorrinolaringología)
Dr. Jorge Santana Álvarez (Especialista en II Grado en Otorrinolaringología)
Año: 2007
17. ***Evaluación de la Terapia Neural en el Manejo del Dolor Crónico Refractario del Hombro Doloroso***
Dr. Francisco Carrasco Fuenzalida (Médico Cirujano)
Cristian Monares Portilla (Terapeuta Neural)
Ciudad de Ñipas
Año: Mayo del 2009
18. Universidad Nacional de Colombia (Maestría en Medicina Alternativa)
Efecto de la Terapia Neural en el Tratamiento de Adolescentes con Lupus Eritematoso Sistémico
Delbert Beltrán Avendaño (Magister en Medicina Alternativa)
Ciudad de Bogotá
Año: 2010
19. Revista Archivo Médico de Camagüey
Terapéutica Actual de los Trastornos Temporomandibulares
Dra. Yanelys Cabrera Villalobos (Estomatóloga General)
Dr. Carlos Albornoz López del Castillo (Especialista de I Grado de Cirugía Maxilofacial)
Dra. Siomara Hidalgo Hidalgo (Especialista de II Grado de Prótesis Dental)
Año: 2002
20. Angelfire.com (Boletín)
Terapia Neural en Cervicalgia Crónica
Dra. María del Valle Benavides
Año: 2002
21. Clínica Privada
Uso de Microdosis de Ácido Hialurónico y Terapias Complementarias en Problemas Osteoarticulares
Dr. Victor Hugo Atala Sesin

Págs. 1-9; 48-52; 58-59
Año: octubre del 2011

22. ***Terapia Neural Huneke***

Dr. Jürgen Huneke (Médico Alemania)
Presidente de la Asociación Internacional de Terapia Neural según Huneke
Año: 1998

23. Universidad Nacional de Colombia (Área de Terapia Neural)

Posible Efecto de la Procaína, como Neural Terapéutico, en la Membrana del Eritrocito Humano In Vitro

Dr. Jaime Gallego Jiménez (Magíster en Medicina Alternativa)
Año: 2005

24. Terapia Neural y Nuevos Paradigmas Científicos

Terapia Neural y Sistema Nervioso

Dr. Julio Payán de la Roche (Médico Cirujano; Gineco-Obstetra;
Conferencista en Países Americanos y Europeos)
Año: 2009

25. Universidad Nacional de Colombia (Área Terapia Neural)

Análisis Crítico de los Procedimientos Teóricos _ Metodológicos de las Investigaciones de A.D. Speranski que sustentan la Terapia Neural desde la lógica Peirceana

Dra. Laura Pinilla Bonilla (Magíster en Medicina Alternativa)
Ciudad de Bogotá
Año: Agosto del 2010

26. Universidad Nacional de Colombia (Área de Terapia Neural)

Manejo de la Vulvodinia con Terapia Neural

Dr. Mauricio Durán Zamudio (Magíster en Medicina Alternativa)
Ciudad de Bogotá
Año: 2010

27. Odontología Neurofocal “Otra Racionalidad”

Odontología Neurofocal

Dra. Yoseth Osorio Díaz
Encuentro Internacional de Terapia Neural
Colombia
Año: 2006

28. Article in Press (Atención Primaria)
Estudio de Intervención sobre el Dolor Subagudo y Crónico en Atención Primaria: una aproximación a la efectividad de la Terapia Neural
Olga Lóriz Peralta
Almudena Raya Rejón
David Pérez Morales
Alfonso Girona Amores
David Vinyes Casajoana
Katya Puente de la Vega Costa
Instituto de Terapia Neural (Barcelona – España)
Año: 2010
29. Revista Archivo Médico de Camaguey
La terapia Neural: una Alternativa en el Tratamiento de la Litiasis Renal
Dra. Marlén de las Torres Rosés (Especialista de II Grado en Anatomía Humana)
Lcdo. Rafael Mendoza (Lcdo. En Matemáticas)
Año: Abril del 2008
30. Revista de la Facultad de Medicina (Vol. 10)
Homotoxicología: Una Mirada Hacia el Futuro
Dra. Tina Cian Leal
España
Año: 2005
31. ***Libro: Illustrated Atlas of the Techniques of Neural Therapy with Local Anesthetics***
Author: Dr. Mathias Dosch
First English Edition
Año: 1985
32. ***Libro: Ernesto Adler – Odontología Neurofocal (Enfermedades producidas por campos de interferencias)***
33. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia España.
Actualización en el tratamiento del Dolor Orofacial.

Dr. Luis Martorell Calatayud (alumno del máster de cirugía e Implantología bucal)
Dra. Berta García Mira (alumna del máster de cirugía e Implantología bucal)
Dr. Miguel Peñarrocha Diago (director del máster de cirugía e Implantología bucal)

34. Antiinflamatorios no esteroidales (AINES).

Dra. Victoria Hall Ramírez
Dra. Natalia Murillo Porras
Dra. Milania Rocha Palma
Dra. Ericka Rodríguez Vera
Farmacéuticas CIMED
Universidad de Costa Rica

35. Estudios sobre dolor orofacial presentados en los dos últimos congresos mundiales de dolor

R. Abalo (becaria predoctoral)
C. Gocoiechea (becario postdoctoral)
M. J. Ormazábal (becario postdoctoral)
M. J. Alfaro (profesora titular de farmacología)
M. I. Martín (profesora titular de farmacología)
Facultad de Farmacología. Universidad Complutense de Madrid

36. Relación de las variables del paciente y de la intervención con el dolor y la inflamación postoperatorios en la exodoncia de los terceros molares.

Victoria Olmedo Gaya (Prof. Asociada de cirugía bucal y maxilofacial)
Manuel Vallecillo Capilla (Prof. Titular de cirugía bucal y maxilofacial)
Rafael Gálvez Mateos (jefe de la sección de la unidad del dolor)
Universidad de Granada. España

37. Libro: Exodoncia del tercer molar inferior: factores anatómicos, quirúrgicos y ansiedad dental en el postoperatorio.

Autor: L. Lago Méndez 2007

38. La terapia neural como alternativa del tratamiento de neuralgia del trigémino

Dra. Mariana Zamora
Año: 2008

39. Actividad antinociceptiva de las vitaminas B₁, B₆,y B₁₂ solas o en combinación con diclofenaco sódico en modelos de dolor inflamatorio

Dr. Juan Reyes García (doctor en ciencias en investigación en medicina)
Instituto Politécnico Nacional. Bogotá

40. **Libro: patología General; Semiología Clínica y Fisiopatología**
Segunda Edición
J. Gonzáles Macías; J. Merino Sánchez; J. García Conde
41. **Libro: Patología General; Introducción a la Medicina Clínica**
S. Javier Laso
42. **Fármacos Analgésicos – Antitérmicos y Antiinflamatorios no esteroideos**
Antiartríticos
M. Feria