

ACETAMINOFÉN CON CODEÍNA EFICIENTE CONTRA EL DOLOR DENTARIO

Por Daniela C. Zambrano S., autora y estudiante del segundo año de la maestría en ortodoncia, Enrique Zamarripa D., asesor clínico y coordinador del posgrado de ortodoncia y Rogelio Oliver Parra, asesor metodológico y estadístico, y catedrático del posgrado de endodoncia, de la Facultad de Odontología de Tampico, UAT.

INTRODUCCIÓN

La fase temprana del movimiento dental en ortodoncia envuelve principalmente una respuesta inflamatoria, caracterizada por vasodilatación periodontal. Las actividades osteoblásticas y osteoclásticas son llevadas a cabo mediante las respuestas inflamatorias de los tejidos circundantes.¹

Dependiendo de las alteraciones en el periodo, dolor e incomodidad son experiencias comunes entre los pacientes ortodóncicos. Se ha reportado que generalmente la máxima incomodidad se da durante las primeras 24 horas luego de la aplicación de la fuerza ortodóncica y decrece hasta el séptimo día.¹² Dentro de los factores que se cree que influyen en el grado de sensibilidad del dolor individual están: experiencias de dolor previo, estado emocional, estrés, diferencias culturales, sexo y edad.²

Según su fisiología, el dolor en ortodoncia está clasificado como nociceptivo, ya que es producido por estimulación de los nociceptores, es decir, los receptores del dolor, provocando que el "mensaje doloroso" sea transmitido a través de las vías ascendentes hacia los centros supraespinales y sea

percibido como una sensación dolorosa.³

Ngan et ál.⁴ indican que pacientes, entre los días 2 y 7 después de cada cita, toman analgésicos para el dolor provocado por los aparatos ortodóncicos. La mayoría de las drogas son antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con acción analgésica y antipirética. El efecto antiinflamatorio resulta de la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas (PGs) cuando actúan sobre la ciclo-oxigenasa (COX) involucrada en el catabolismo del ácido araquidónico, presente en la membrana fosfolípida de las células. El daño celular, o la disrupción no destructiva de la membrana, y el movimiento dental activan la fosfolipasa, la cual induce la liberación de prostaglandinas.⁵

La literatura refiere que el rango de movimiento dental puede alterarse dependiendo de la aplicación de ciertas drogas, locales o sistémicas. Dentro de los principales promotores de la resorción ósea se pueden nombrar: PGs, leucotrienos, citoquinas, vitamina D, osteocalcinas y corticoesteroides. Y los principales agentes supresores de la resorción ósea son los AINEs y los biofosfonatos, interviniendo los primeros con el

metabolismo del ácido araquidónico, bloqueando la producción de los mensajeros primarios y secundarios, y los segundos al unirse con los iones de calcio promueven la apoptosis de los osteoclastos.⁶

Es evidente que las PGs juegan un rol importante en el balance de los agentes que inducen a la remodelación ósea por estrés mecánico. Desde hace dos décadas numerosos estudios muestran la relación existente entre movimiento dental y PGs.⁷⁻¹³ Chumbley y Tuncay¹³ recomiendan que pacientes bajo tratamiento ortodóncico eliminen la aspirina o cualquier otro AINEs debido a que puede prolongarse el tiempo del tratamiento.

La acción de los AINEs como el ibuprofeno ha sido explicada en su habilidad para inhibir la síntesis de las PGs en el sitio de la lesión. Esto se piensa que es a través de la inhibición de las enzimas COX-1 y COX-2. Hay evidencia que ninguna de las dos enzimas es la llave de acción del paracetamol.¹⁴

Se piensa que el paracetamol reduce el dolor central periféricamente por la inhibición de las COX-3 en el cerebro y en la médula espinal.¹⁴

Arias y Márquez-Orozco⁵ determinaron que



el acetaminofén no afecta el movimiento dental en ratas y dicho movimiento, en su estudio, es equivalente al grupo que no se le administró ningún analgésico. De igual manera Roche et ál.¹⁵ comprobaron que el movimiento dental en conejos no se ve afectado al administrar acetaminofén comparado con el grupo de control.

Kehoe et ál.¹⁶ compararon el acetaminofén, ibuprofeno y misoporsotol en el movimiento dental en ratas (Guinea pig) y determinaron que no existe diferencia estadísticamente significativa en cuanto a movimiento dental entre los grupos de control y al que se le administró acetaminofén.

Diversos estudios han evaluado la eficacia de diferentes analgésicos y se ha determinado que el acetaminofén no es uno de los analgésicos que más reduzca el dolor dental causado por la ortodoncia.¹⁴

El combinar analgésicos puede potenciar la acción de los mismos. Gordon et ál.¹⁷ determinaron que la adición de codeína al acetaminofén fue significativamente más efectiva en el control del dolor postoperatorio de extracción de tercer

molar al compararlo con acetaminofén solo. Moore et ál.¹⁸ confirman que el paracetamol es un analgésico efectivo, pero que el adicionarle 60 mg de codeína potencia el efecto analgésico hasta en una sola toma.

En una revisión sistemática de literatura se llegó a la conclusión de que la diferencia en analgesia entre el acetaminofén y el acetaminofén con codeína es pequeña, pero es estadísticamente significativa.¹⁹

La codeína es un analgésico opioide de tipo agonista que interactúa con los receptores específicos del sistema nervioso central (SNC) responsables de la modulación del dolor. Es un calmante similar a la morfina, pero mucho menos potente y con pequeños efectos sedantes. Es útil para aliviar dolores moderados y tiene mucho menor riesgo que la morfina de provocar dependencia o efectos tóxicos.²⁰

La asociación de dos fármacos se basa en que la suma de la analgesia obtenida es superior a la de sus componentes en forma individual. Por lo tanto, ante la falta de respuesta analgésica de un

AINEs en dolor leve a moderado, la Organización Mundial de la Salud recomienda la combinación de un opioide débil como la codeína con un AINEs.²¹

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas Wistar machos adultos, de 12 semanas de edad y peso entre 250 y 300 gramos, donadas por el bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, las cuales fueron albergadas en el bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Tamaulipas. Se siguieron los lineamientos éticos para la utilización de animales de experimentación de la revista de la Facultad de Medicina, Veterinaria y Zootecnia de la UNAM.

Se seleccionaron ratas machos para evitar influencias del ciclo hormonal,⁵ de 3 meses de edad, ya que en esta edad la rata es adulta y se encuentra completamente cerrada la sutura media palatina, por lo que los cambios sucedidos comprenden a la región dentaria.²²⁻²⁵

Las ratas se mantuvieron en cajas de polícarbonato con cubiertas de barrotes de metal,

y fueron aclimatadas por 4 días antes de iniciar el experimento. Se empleó un régimen de dieta estándar con alimento y agua ad libitum.²³ Se suministró alimento blando para perros (Pedigree cachorro, con carne molida de res y pollo, y carne molida de cordero y arroz, México, D.F) para minimizar la posibilidad de desalojo del aparato y asegurar el bienestar del animal durante el experimento, y se les administró agua mediante un bebedero que se mantuvo fijo dentro de la caja.

Los animales se asignaron aleatoriamente a 3 grupos, 2 grupos experimentales (n=8 por grupo) y un grupo de control (n=4). Los analgésicos se administraron con una jeringa desechable de vacunación universal con émbolo y aguja removible (BD PlastipakMR de 0.5 ml, Estado de México) cada 12 horas por 9 días. El grupo 1 recibió 250 mg por kilogramo de acetaminofén (Tylenol 500 mg Janssen Cilag, S.A. de C.V., Huejotzingo-Puebla, México), y el grupo 2 recibió 250 mg de acetaminofén más 15 mg de codeína (Tylex CD 500 mg/30 mg, Janssen Cilag, S.A. de C.V., Huejotzingo-Puebla, México) por kilogramo de peso. Las suspensiones fueron preparadas justo antes de la administración de los analgésicos.

El aparato ortodóncico consistió en 3 espirales de 2 mm de diámetro, con brazos de 12 mm de longitud, con dobleces en "V" situados a 9 mm desde el espiral hacia el extremo y se diseñaron dobleces de 90° en los extremos del aparato para su adaptación en la superficie labial de los incisivos, hecho de alambre 0,016" de acero inoxidable. Un dinamómetro (OHAUS modelo 8264-M 1000 gr x 10 gr, New Jersey, EE.UU.) fue utilizado para medir 40 gramos de fuerza al activar el aparato, es decir, cuando los extremos del aparato contactaran entre sí.

Las ratas fueron anestesiadas utilizando 9 mg dosis total por 250 mg de peso vivo de ketamina (Ketamina Productos Mavi, S.A. de C.V., México, D.F) más 5 mg dosis total por 250 mg de peso vivo de xilacina (Xilapet 2% Pet's Pharma de México, S.A. de C.V., estado de México) vía IP



Figura 1. Diseño del aparato.



Figura 2. Aparato colocado.



Figura 3. Separación de los dientes.

TRATAMIENTOS	MEDIA mm	D.E.	MÍN-MÁX	I.C. 95%
Acetaminofén 3 días	1.64	0.15	1.50-1.90	1.50-1.78
Acetaminofén 6 días	1.80	0.06	1.70-1.92	1.74-1.86
Acetaminofén 9 días	2.40	0.31	2.07-3.04	2.11-2.70
Acetaminofén+codeína 3 días	1.69	0.18	1.47-1.94	1.52-1.85
Acetaminofén+codeína 6 días	1.85	0.05	1.77-1.94	1.79-1.90
Acetaminofén+codeína 9 días	2.37	0.26	2.17-2.94	2.12-2.61
Control 3 días	1.55	0.17	1.30-1.71	1.27-1.83
Control 6 días	1.71	0.09	1.60-1.83	1.56-1.86
Control 9 días	2.26	0.14	2.07-2.39	2.03-2.48

Tabla 1. Estadística descriptiva de la cantidad de movimiento dental en mm en ratas Wistar.

(intraperitoneal) y a la dosis efecto más 0.1 ml de preparación. Se grabó con ácido fosfórico al 37% (ácido grabador ProddensaMR México, D.F.) por 1 minuto, se lavó con agua, se secó la superficie con un aspirador nasal (NubyTM y Purtext® Admar International Inc., China) y se verificó el color blanco tiza del área grabada. Los brazos del aparato fueron introducidos en la zona interproximal de los incisivos lo más cervical posible. Se procedió a colocar una capa de imprimador (TransbondTM XT Primer; Unitek/3M, Monrovia, Ca, EE.UU.) el cual se fotocuró por 10 segundos (Lámpara Flash LED 600), se colocó resina fluida (Dentsply, Dyract® flow, York, PA, EE.UU.) en la parte vestibular de los incisivos cubriendo los extremos de los dobleces y de esta forma se fotocuró por 40 segundos. Los bordes incisales de los incisivos mandibulares fueron desgastados con una fresa de diamante (Dia-Burs TF-20) con un motor de mano (Dremel MultiPro 5,000-35,000 RPM Mod. 395, Racine, WI, EE.UU.) para que el aditamento ortodóncico no interfiriera con la oclusión. El aparato se mantuvo en posición por 9 días.

Las medidas de separación entre los incisivos fueron registradas a la misma hora en las

mañanas utilizando un vernier-calibrador electrónico con una exactitud de 0.01 mm (Otto Frei, calibrador electrónico 0-100 mm [4"], Oakland, Ca, EE.UU.). Las mediciones se realizaron los días 3, 6 y 9 del estudio.

El sacrificio de los animales fue realizado con una sobredosis de anestésicos, 15 mg de xilacina junto con 25 mg de ketamina de dosis total vía IP.

RESULTADOS

Finalizada la experimentación se eliminaron del estudio 2 ratas (1 de cada grupo experimental) debido al desalojo del aparato, quedando conformados los grupos de la siguiente manera: el grupo A acetaminofén n=7, el grupo B acetaminofén más codeína n=7 y el grupo C de control n=4.

Analizados los datos, se obtuvieron los siguientes resultados que se ilustran en la tabla 1 y figura 4.

Se identificaron diferencias estadísticamente significativas intragrupos en la cantidad de movimiento dental producido por el acetaminofén, acetaminofén más codeína y grupo de control a los 6 y 9 días ($p < 0.001$).

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos en cada período, con excepción de la comparación entre acetaminofén con codeína y el grupo de control a los 6 días ($p = 0.02$). Figura 5.

DISCUSIÓN

Durante el tratamiento ortodóncico usualmente se requiere el uso de analgésicos, de los cuales se han reportado diferentes estudios en los que señalan que el uso del acetaminofén no retarda el movimiento dental en animales,^{5,15,16} sin embargo, la principal desventaja del acetaminofén es su baja eficacia analgésica¹⁴ por lo que es deseable que en el tratamiento ortodóncico

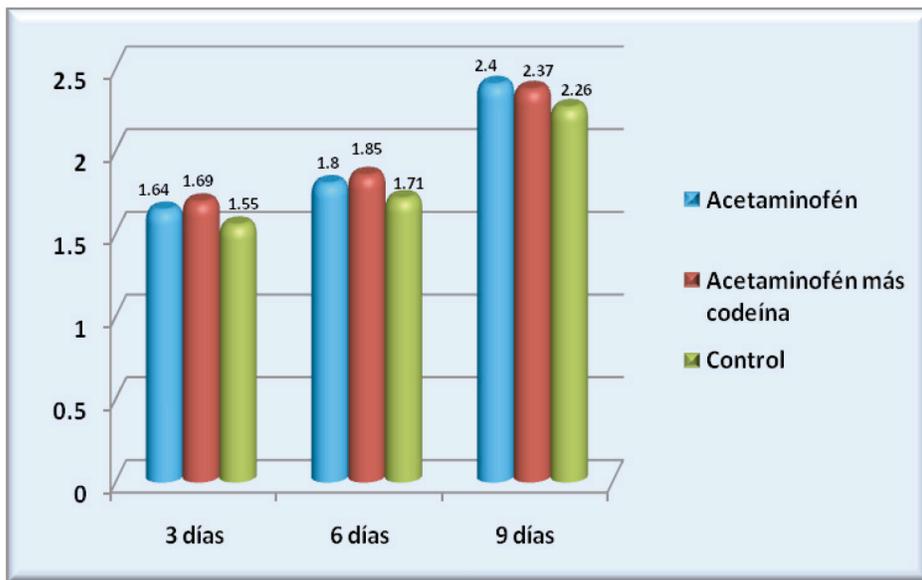


Figura 4. Comparación del movimiento dental de ratas Wistar en diferentes períodos de tiempo.

exista una mayor potencia analgésica que brinde un mayor confort en pacientes que presenten dolor o incomodidad posteriores a la activación de los aparatos de ortodoncia, sin que con ello se vea afectada la cantidad de movimiento dental, ya que se ha reportado que algunos fármacos como el ibuprofeno, la aspirina, el rofecoxib, entre otros, retrasan el movimiento dental.^{5,15,16} Una de las dificultades observadas en nuestro estudio fue el desalojo de los aparatos debido a que por su naturaleza de roedores los animales constantemente se encuentran royendo sus dientes, en nuestro caso fue evidente que lo hacían con los barrotes de la cubierta de la jaula dado que fue notoria la mancha de color parduzco en la capa de resina en vestibular de los incisivos con el color propio de la cubierta. Ningún estudio ha reportado la eliminación de roedores por el desalojo de los aparatos, sin embargo, los animales se mantuvieron en condiciones muy similares. Observamos que la cantidad de movimiento dental es similar en todos los períodos entre los diferentes fármacos con lo que se deduce que la codeína no inhibe el movimiento dentario, esto puede deberse a que el acetaminofén y la codeína actúan directamente sobre el sistema nervioso central y no de manera periférica^{14,20} como suelen hacerlo los analgésicos mencionados anteriormente debido a su acción directa sobre las prostaglandinas disminuyendo así significativamente la cantidad de osteoclastos observados en hueso. Aunque, el no administrarles ningún fármaco a los animales tampoco incide en una afectación de la cantidad de movimiento dental, si bien fue menor en las ratas que no recibieron fármacos no es una cantidad que sea clínicamente significativa.

Nuestros resultados coinciden con los repor-

tados por Arias y Márquez-Orozco,⁵ Roche et ál.¹⁵ y Kehoe et ál.¹⁶ coincidiendo que el acetaminofén no afecta el movimiento dental en animales, si bien estos dos últimos realizaron sus estudios en conejos (New Zealand) y ratas (Guinea pigs) encontraron resultados similares.

CONCLUSIONES

1. La adición de codeína al acetaminofén no inhibe de manera significativa la cantidad de movimiento dental en ratas Wistar.

2. La cantidad de movimiento dental fue de 1.5 a 3mm para ratas Wistar que recibieron acetaminofén.

3. La cantidad de movimiento dental fue de 1.47 a 2.94 mm para las que recibieron acetaminofén con codeína.

La cantidad de movimiento dental fue de 1.30 a 2.39 mm para las del grupo de control. ||

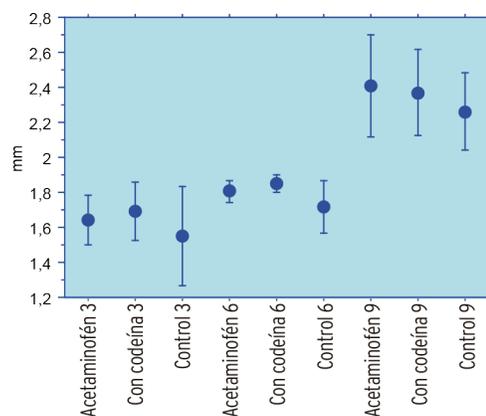


Figura 5. Intervalos de confianza del 95% de los grupos experimentales y de control en los diferentes períodos.

BIBLIOGRAFÍA

- Sari E, Olmez H, Gurton AU. Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003; 125(3): 310-315.
- Polat O, Karaman AI. Pain Control During Fixed Orthodontic Appliance Therapy. *Angle Orthod.* 2005;75:214-219.
- Ray S. Renacimiento en la nueva era, Móstoles. Neo Person Edición 1984-88066-03-1.
- Ngan P, Wilson S, Shanfeld J, Amini. The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994;106(1): 88-95.
- Arias O, Márquez-Orozco M. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: Their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;130: 364-70.
- Kumaran K, Drugs and Orthodontics: Bane or Boon. *OC-J.* 2007;1-4.
- Sandy JR, Harris M. Prostaglandins and tooth movement. *Eur J Orthod.* 1984;6:175-82.
- Boekenoogen D, Sinha PK, Nanda RS, Ghosh J, Currier GF, Howes RI. The effects of exogenous prostaglandin E2 on root resorption in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996;109:277-86.
- Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T. Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 1984;85:508-18.
- Lee W. Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement with particular emphasis on the relationship to the method of PGE1 administration. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1990;98:231-41.
- Yamasaki K, Miura F, Suda T. Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. *J Dent Res.* 1980;59:1635-42.
- Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T. The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*Macaca fuscata*). *J Dent Res.* 1982;61:1444-6.
- Chumbley AB, Tuncay OC. The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 1986;89:312-4.
- Bradley R, Ellis P, Thomas P, Bellis H, Ireland AJ, Sandy JR. A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007; 132: 511-7.
- Roche JJ, Cisneros GJ, Acs G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod.* 1997;67(3):231-236.
- Kehoe MJ, Cohen SM, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 1996; 66(5): 339-350.
- Macleod G, Ashford B, Voltz M, Williams B, Cramond T, Gorta L, et ál. Paracetamol Versus Paracetamol-Codeine in the Treatment of Post-Operative Dental Pain: A Randomized, Double-Blind, Prospective Trial. *Aust Dent J.* 2002 47 (2), 147-151.
- Moore A, Collins S, Carroll D, Mcquay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain.* 1997; 70:193-201.
- Craen A, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers A, Kessels A, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *Br Med J.* 1996;313: 321-325.
- Diccionario de especialidades farmacéuticas. México edición 2004. Disponible en: <http://www.libreriamedica8a.com/productos/1025.htm>
- Combination analgesics. Bandolier extra, evidence-based health care. December 2005; 1-9.
- King G, Keeling S, McCoy E, Ward T. Measuring dental drift and orthodontic tooth movement in response to various initial forces in adult rats *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*
- Organización Mundial de la Salud. Animales de Laboratorio. Manual para Técnicos. Organización Panamericana de la Salud Publicación Especial N.º 1. Ramos Mejía: Centro Panamericano de Zoonosis, 1974.
- Wong K, Singer L, Ophaug R. Metabolic aspects of bone resorption in calcium-deficient lactating rats. *Calcif Tissue Int.*
- Boass A, Garner S, Schultz V, Toverud S. Regulation of serum calcitriol by serum ionized calcium in rats during pregnancy and lactation. *J Bone-Miner-Res.* 1997 12(6): 909-14.