

EMPLEO DE ANTIHISTAMÍNICOS H1 DE PRIMERA GENERACIÓN COMO ALTERNATIVA A LOS ANESTÉSICOS LOCALES DE USO ODONTOLÓGICO EN TÉCNICAS DE ANESTESIA INFILTRATIVA. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN ANIMALES

Miguel Rodríguez Alfaro¹, Jonny Burga Sánchez², Víctor Chumpitaz Cerrate², Roberto Varas Hilario², Roger López Bellido², Vilma Chuqui huaccha Granda³, Juan Zegarra Cuya⁴

RESUMEN

La producción de reacciones adversas medicamentosas con anestésicos locales nos lleva a la búsqueda de alternativas efectivas a estos fármacos. 60 conejos albinos divididos en 6 grupos fueron sometidos a la técnica de anestesia infiltrativa del maxilar superior, con lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, clorfeniramina y dimenhidrinato, frente al control con cloruro de sodio al 0,9 %. Se evaluó el comportamiento del umbral doloroso ante la estimulación eléctrica con carrete de Ruhnkorff tras la administración de las drogas y se hizo la comparación entre grupos. Todas las drogas utilizadas produjeron aumento del umbral del dolor frente al grupo control, siendo la lidocaína la droga que produjo una disminución mayor de la respuesta ante el estímulo eléctrico. Tanto los anestésicos locales como los antihistamínicos produjeron anestesia local efectiva, sin daño tisular marcado.

PALABRAS CLAVE: Anestesia local, anestésicos locales, antihistamínicos, umbral doloroso, inflamación, técnica infiltrativa.

USING OF FIRST GENERATION OF H1 ANTIHISTAMINES AS ALTERNATIVE OF LOCAL ANESTHETIC IN ODONTOLOGIC USE IN ANESTHESIA INFILTRATIVE TECHNICS. EXPERIMENTAL STUDY IN ANIMALS

SUMMARY

The presence of adverse drug reactions with local anesthetics takes us to the search of effective alternatives to this drugs. 60 albino rabbits divided into 6 groups were submitted to infiltrative anesthetic technique in the maxilla with lidocaine, mepivacaine, bupivacaine, chlorpheniramine and dimenhidrinato, in front of sodium chloride 0,9%. The pain threshold behavior was evaluated with electrical stimulation from Ruhnkorff's bobbin behind the drug application and comparison between groups was made. The white used drugs elevated the pain threshold, with a better response of lidocaine. Both local anesthetics and antihistamine drugs produced an effective local anesthesia, without tissue damage.

KEYWORDS: Local anesthesia, local anesthetics, antihistamines, pain threshold, inflammation, infiltrative technique.

INTRODUCCIÓN:

La Facultad de Odontología brinda servicio asistencial a pacientes que vienen de la comunidad para realizarse tratamientos odontológico de diversos tipos.

Cuando los tratamientos son quirúrgicos o invasivos, estos requieren indefectiblemente el empleo de anestésicos locales, teniendo como obstáculo la utilización de éstos en pacientes con alergia, hipersensibilidad o condiciones sistémicas que restrinjan su empleo. El presente estudio tuvo como principal objetivo establecer el uso de antihistamínicos H1 de primera generación como la clorfeniramina, el dimenhidrinato y la difenhidramina como anestésicos locales, frente a la lidocaína, mepivacaína y bupivacaína en animales de experimentación, tratándose de demostrar la eficacia de los primeros mediante

técnicas de sensibilidad pulpar a estímulos eléctricos. Los objetivos planteados para el estudio fueron: 1) Determinar el tiempo de duración del efecto anestésico local de los antihistamínicos H1 de primera generación, 2) Determinar si los antihistamínicos H1 de primera generación utilizados como anestésicos locales producen o no toxicidad sistémica o efectos colaterales, 3) Comparar la potencia y eficacia de los antihistamínicos H1 de primera generación usados como anestésicos locales frente a los anestésicos locales convencionales, y 4). Observar y comparar los cambios histopatológicos producidos por ambos grupos de sustancias.

El control del dolor durante el tratamiento odontológico mediante la utilización de anestésicos locales con vasoconstrictores es de suma importancia para la práctica estomatológica⁽³⁾. Los anestésicos locales bloquean el inicio y conducción de los impulsos nerviosos disminuyendo la permeabilidad de la membrana neuronal a iones sodio, probablemente uniéndose a los canales de sodio.

¹ Facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

² Facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

³ Facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

⁴ Facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Esto estabiliza la membrana reversiblemente e inhibe la despolarización, resultando en la falla de una propagación del potencial de acción y subsiguiente bloqueo de la conducción⁽¹⁾. La tasa diferencial de bloqueo mostrada por fibras que median diferentes sensaciones tiene considerable importancia práctica en el uso de los anestésicos locales⁽²⁾.

Los anestésicos locales más frecuentemente utilizados en la odontología son: (3)

- Amidas (Lidocaína, Mepivacaína, Bupivacaína).
- Ésteres (Procaína, Tetracaína, Benzocaína).
- Cetonas (Diclonina)

Son raros los individuos hipersensibles a los anestésicos locales. La reacción puede manifestarse como dermatitis alérgica o crisis asmática característica. Aunque las sustancias del tipo amida estén esencialmente libres de este problema, sus soluciones pueden contener conservadores, como metilparabén que pueden desencadenar una reacción alérgica⁽²⁾.

ANTIISTAMÍNICOS: La histamina desempeña un papel en la neurotransmisión central, es importante en la secreción gástrica y contribuye a la inflamación, anafilaxia y las reacciones adversas a los fármacos⁽⁹⁾. Los antihistamínicos antagonizan de forma competitiva a la histamina en receptores celulares de superficie específicos: H₁, H₂ y H₃, los cuales son receptores acoplados a proteína G^(10,12,18). Los receptores H₁ activan fibras nerviosas sensitivas y participan en la formación del edema al ocasionar vasodilatación arteriolar capilar⁽⁹⁾. Los antihistamínicos tienen la misma estructura básica, que consta de dos anillos arilo fijos al extremo de una cadena de tres átomos (C, O, S o N) o su equivalente estérico, con un grupo de dimetilamina en el otro extremo⁽¹⁰⁾. Esta similitud permite a los antihistamínicos competir por los sitios del receptor de histamina⁽¹⁰⁾. Todos los antihistamínicos H₁ tienen actividad anestésica local y algunos son muy potentes. El grupo dimetilaminoetanol, ya sea en enlace éster o éter, es común en los anestésicos locales y muchos antihistamínicos⁽¹⁰⁾. Al igual que los anestésicos locales, los antihistamínicos en dosis altas ocasionan estimulación central y pueden producir convulsiones. Los antihistamínicos están estructuralmente relacionados con los anestésicos locales y poseen actividad anestésica local^(11,19). La anestesia local previene la iniciación y transmisión del impulso nervioso disminuyendo la permeabilidad de la membrana celular al ión sodio.

Esta acción disminuye la tasa de despolarización de la membrana y previene la generación de un potencial de acción⁽¹¹⁾.

El trabajo de Galeotti et al⁽⁵⁾ tuvo como objetivo observar el efecto de la administración de la toxina de B. pertussis como modulador de diferentes subtipos de canales de potasio sobre la antinocicepción inducida por antihistamínicos H1. Los datos observados demostraron que los canales de potasio activados por ATP y por Calcio, contrariamente a los canales activados por voltaje, representan un importante paso en el mecanismo de transducción fundamental de la antinocicepción central inducida por antihistamínicos H1.

El efecto de diferentes agonistas y antagonistas del receptor de histamina sobre el umbral nociceptivo fueron investigados en ratones por 2 diferentes tipos de estímulos nocivos: térmico (plataforma caliente) y químico (ácido acético intra-abdominal), en el experimento de Farzin et al⁽⁶⁾. La inyección intracerebroventricular de un agonista del receptor de histamina H1 produjo una hipernocicepción en ambos modelos evaluados. Por el contrario la inyección intraperitoneal de antagonistas del receptor de histamina H1 (clorfeniramina y difenhidramina) incrementaron el umbral doloroso en ambos modelos. Xia et al⁽⁷⁾ realizaron un trabajo para determinar el dolor y la extensión de la analgesia luego de inyección de anestésicos locales por inyección intradérmica en la cara dorsal de la mano. Encontraron que el dolor de la infiltración de lidocaína fue similar al dolor de la infiltración de difenhidramina. Además observaron que los voluntarios que recibieron difenhidramina presentaron una mayor duración del entumecimiento en comparación con los otros grupos del estudio. Concluyen que la difenhidramina al 1% produce una adecuada anestesia local y es una alternativa a la lidocaína para producir una efectiva anestesia.

Se sugiere el uso de la difenhidramina como agente anestésico local alternativo para pacientes con antecedentes de alergia a los anestésicos locales. Uckan et al⁽⁸⁾ realizó un estudio para determinar la eficacia anestésica local de la difenhidramina en cirugía oral. Observaron que el tiempo de inicio de acción de la anestesia pulpar con difenhidramina no fue significativamente diferente que el de la prilocaína. Sin embargo la duración de la anestesia fue significativamente mayor y los valores de la escala visual análoga menores en el grupo que recibió prilocaína. Por lo tanto concluyen que la administración de difenhidramina provee una adecuada anestesia local previa a cirugía oral.

MATERIALES Y METODOS

Se adquirieron 60 conejos albinos de 2 meses de edad y un peso entre 1.5 y 2.0 kilogramos, los cuales fueron divididos en 6 grupos de 10 individuos cada uno. Cada grupo se trabajó con una separación de 15 días. Se designó a los grupos con números del 1 al 6.

Los animales de cada grupo fueron colocados en jaulas metálicas que contenían 2 conejos cada una siendo ambientados por un espacio de 3 días con un período de luz/oscuridad de 12 horas, agua y alimento ad-libitum en los ambientes del laboratorio de Farmacología de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos con una temperatura ambiental de entre 14 y 19°C y humedad relativa del 90% (propia de la ciudad de Lima).

Los fármacos empleados por cada grupo fueron los siguientes:

1. Lidocaína al 2% sin vasoconstrictor
2. Mepivacaína al 3% sin vasoconstrictor
3. Bupivacaína al 0,5% sin vasoconstrictor
4. Dimenhidrinato 10 mg/ml
5. Clorfeniramina 10 mg/ml
6. Cloruro de sodio al 0.9%

Todos los animales fueron sometidos a sedación consciente con Midazolam vía intravenosa en la vena marginal de la oreja del conejo, a dosis de 0.5 mg/Kg de peso corporal.

Una vez lograda la sedación del animal se procedió a calcular el umbral de sensibilidad dolorosa al estímulo eléctrico aplicado en uno de los incisivos centrales superiores con un electrodo que transmitía una corriente eléctrica de 3 voltios a través del carrete de Ruhnkorff.

Una vez establecido el umbral basal usando como indicador un movimiento brusco de la cabeza, movimientos laterales de la mandíbula o reflejo de movimiento de lengua fuera de la cavidad oral ante el estímulo, se procedió a inyectar los fármacos mencionados en volúmenes idénticos de 0,3 ml en el fondo de surco vestibular de dichas piezas utilizando agujas para jeringa cárpule número 30G.

Se verifica el incremento del umbral doloroso llevando el carrete de Ruhnkorff hasta el valor máximo en el cual se produjo respuesta al estímulo. Luego de esto se realizaron 3 controles cada 20

minutos hasta observar que el animal retoma sus valores basales. Transcurridas 24 horas de la ejecución experimental los animales fueron sacrificados por desnucación y se obtuvo muestras de tejido de la zona infiltrada para la realización de cortes histológicos (incisivo central superior derecho), los cuales fueron evaluados por histopatología.

HIPOTESIS

Los antihistamínicos H1 de primera generación producen un estado de anestesia local similar en potencia y duración al obtenido con anestésicos locales convencionales en técnicas infiltrativas en animales de experimentación, sin producir alteraciones histológicas en los tejidos inyectados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS 11 y se realizaron análisis de tendencia central: media y desviación estándar y análisis estadísticos de significancia ANOVA Y TUCKEY en cada uno de los grupos tanto en los grupos de Estudio y el grupo Control. Según el análisis de ANOVA se determinó que existe diferencia estadística significativa entre los fármacos empleados a los 20, 40 y 60 minutos. No se encontró diferencia estadística significativa para el tiempo cero, para un $p < 0.01$.

TABLA 1 : Prueba de Anova para los anestésicos locales y antihistaminicos durante el tiempo, desde el tiempo cero hasta los 60 minutos.

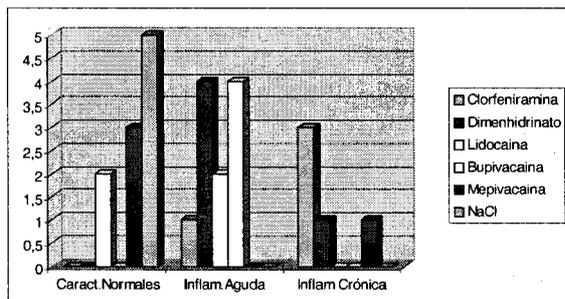
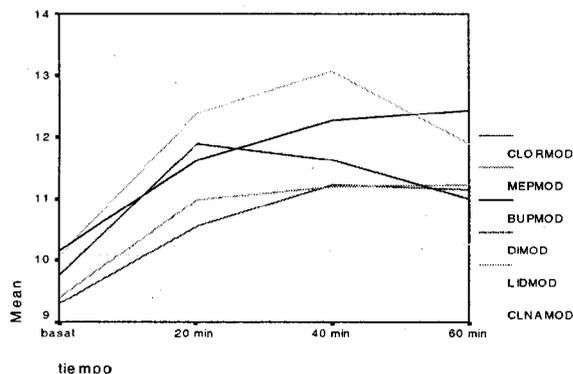
TIEMPO	GRUPOS	F	SIGNIFICANCIA
0 MINUTOS	Between Groups	2.907114094	0.021
20 MINUTOS	Between Groups	5.800109878	0.000
40 MINUTOS	Between Groups	8.420190299	0.000
60 MINUTOS	Between Groups	4.931861692	0.001

Mediante el análisis estadístico de TUCKEY se determinó que existe diferencia estadística significativa entre los anestésicos empleados en el tiempo, siendo la mepivacaína la que presentó una elevación de del umbral del dolor mayor con respecto a los demás anestésicos para un $p < 0.01$.

La Fig. 1 muestra que la lidocaína produjo un mayor aumento del umbral del dolor durante los 20 y 40

minutos frente a los demás fármacos empleados, la clorfeniramina muestra un aumento del umbral del dolor máximo a los 20 minutos con respecto a los demás fármacos. Nótese que la lidocaína fue el fármaco con mayor efecto registrado. En casos con inflamación crónica.

Fig. 1. ELEVACION DEL UMBRAL DEL DOLOR POR LOS ANESTESICOS LOCALES EN UN TIEMPO CERO, 20, 40 Y 60 MINUTOS



DISCUSIÓN

La búsqueda de alternativas al uso de los anestésicos locales ha representado una inquietud latente en los investigadores desde hace varias décadas⁽¹²⁾. En la práctica de la odontología, donde el dolor está íntimamente relacionado con la mayoría de procedimientos invasivos y no invasivos, esta inquietud ha estado también presente, encontrándose trabajos como el de Malamed⁽¹³⁾, que en el año 1973 sienta las bases para el probable uso de antihistamínicos como anestésicos locales. Fielding y Ligh, y Mattern^(14, 16) demuestran la efectividad del Benadryl (difenhidramina) como anestésico local, hecho que ha sido corroborado por múltiples investigadores^(4, 8, 11, 17), aunque la forma parenteral de éste no se encuentra disponible en el Perú, razón por la que no se utilizó en el estudio.

Se va encontrando a lo largo de la revisión bibliográfica el empleo de antihistamínicos H1 de primera generación solos y en combinación con morfina para producir analgesia en farmacología experimental, con el trabajo de Sun y col⁽¹⁵⁾.

En la actualidad es un tema que se sigue investigando, en relación con la cirugía general y con la cirugía bucomáxilofacial, comparando algunos preparados anestésicos con difenhidramina y otros antihistamínicos (Uckam S. y col, 1998). Kim et al⁽⁴⁾ realizaron un estudio para elucidar el mecanismo de acción anestésico local de la difenhidramina.

Evaluaron el efecto de la difenhidramina sobre canales de sodio sensibles a tetrodotoxina (TTX-S) y resistentes a tetrodotoxina (TTX-R) en neuronas de los ganglios de la raíz dorsal de ratas.

Observaron que la difenhidramina produce un profundo bloqueo uso-dependiente cuando las células fueron repetidamente estimuladas con pulsos despolarizantes de alta frecuencia.

Los resultados demostraron que la difenhidramina bloquea los canales de sodio de neuronas sensoriales de manera similar a la de los anestésicos locales. Los antihistamínicos están estructuralmente relacionados con los anestésicos locales y poseen actividad anestésica local⁽¹¹⁾.

Al examen histopatológico se observó que hubo un mayor número de casos de inflamación aguda con abundantes polimorfonucleares (neutrófilos) en los cortes de los animales expuestos a los anestésicos locales, mientras que hubo tendencia a la inflamación crónica con los antihistamínicos inyectados (presencia de células plasmáticas).

CONCLUSIONES

1. La clorfeniramina y el dimenhidrinato, siendo antihistamínicos H1 de primera generación, tienen actividad anestésica local.
2. Los antihistamínicos H1 de primera generación y los anestésicos locales utilizados no producen reacciones colaterales ni efectos adversos en dosis terapéuticas.
3. Los anestésicos locales utilizados con la técnica infiltrativa producen menos fenómenos inflamatorios agudos y crónicos que los antihistamínicos utilizados en la misma técnica.
4. Los anestésicos locales son más potentes y eficaces que los antihistamínicos utilizados con fines anestésicos en técnicas de anestesia intraoral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Page C, Curtis M, Sutter M, Walter M, Hoffman B. *Farmacología Integrada*. Harcourt Brace de España S.A. España. 1998.
2. Harrison's 15th edition CD-ROOM. *Internal Medicine*. 2002.
3. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Décima edición. USA, 2003.
4. Kim YS, Shin YK, Lee CS, Song JH. Block of sodium currents in rat dorsal root ganglion neurons by diphenhydramine. *Brain Research* 881 2000 190-198.
5. Galeotti N, Ghelardini C, Bartolini A. The role of potassium channels in antihistamine analgesia. *Neuropharmacology* 38 1999 1893-1901.
6. Farzin D, Asghari L, Nowrouzi M. Rodent antinociception following acute treatment with different histamine receptor agonists and antagonists. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 72 2002 751-760.
7. Xia Y, Chen E, Tibbits D, Reilley T, McSweeney T. Comparison of effects of lidocainehydrochloride, buffered lidocaine, diphenhydramine, and normal saline after intradermal injection. *Journal of Clinical Anesthesia* 14:339-343, 2002.
8. S. Uckan, N. Guler, M. Sumer and M. Ungor, Local anesthetic efficacy for oral surgery: comparison of diphenhydramine and prilocaine. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod* 86:26-30,1998.
9. Clark W, Ph. D., Craig D, M. D., Johnson A, Ph. D. *FARMACOLOGÍA MÉDICA DE GOTH*. Decimotercera edición. Editorial Mosby/ Doyma Libros, S. A. Madrid - España. 1995
10. Kalant H, Roschlau W. *PRINCIPIOS DE FARMACOLOGÍA MÉDICA*. Sexta edición. Editorial Oxford University Press S. A. México. 1998
11. Spasov A, Chernikov M. Molecular-biological problems of drug design and mechanism of drug action histamine: receptors and histaminergic substances (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. Vol. 34, No. 8, 2000.
12. Roberts EW, Loveless H. The utilization of diphenhydramine for production of local anesthesia: report of a case. *Tex Dent J*. 1979 Aug;97(8):13-5.
13. Malamed SF. Diphenhydramine hydrochloride; its use as a local anesthetic in dentistry. *Anesth Prog*. 1973 May-Jun;20(3):76-82.
14. Fielding AF, Ligh R. Benadryl as a local anesthetic. *Pa Dent J (Harrisb)*. 1977 Jan;44(1):8-9.
15. Sun CL, Hui FW, Hanig JP. Effect of H1 blockers alone and in combination with morphine to produce antinociception in mice. *Neuropharmacology* 1985 Jan;24(1):1-4.
16. Mattern JB, Gander R. Antihistamines as local anesthetic agents for allergic patients. *J Colo Dent Assoc*. 1968 Mar;46(2):26-8.
17. S.M. Green, S.G. Rothrock and J. Gorchynski, Validation of diphenhydramine as a dermal local anesthetic. *Ann Emerg Med* 23 (1994), pp. 1284-1289.
18. Simons KJ, Chen X, Fraser TG, Simons FE. Effect of cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlorpheniramine and diphenhydramine in rabbits. *Pharm Res*. 1996 Feb;13(2):301-4.
19. J. M. Bartfield, S.W. Jandreau and N. Raccio-Robak, Randomized trial of diphenhydramine versus benzyl alcohol with epinephrine as an alternative to lidocaine local anesthesia. *Ann Emerg Med* 32 (1998), pp. 650-654.