

# Efectos antirresortivos y antimicrobianos de los antiinflamatorios no esteroideos en lesiones periapicales.

## *Antiresorptive and antimicrobial effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in periapical lesion.*

Ruth Viviana Intriago,\* Miriam Karina Zambrano,‡ Natali Alejandra Briones§

### RESUMEN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo de fármacos que han sido comúnmente prescritos por sus propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas, mismas que se deben a la inhibición de la formación de prostaglandinas. Este mecanismo ha sido ampliamente respaldado en la literatura; sin embargo, en la actualidad poco se conoce sobre las propiedades adicionales de estos medicamentos como el efecto antirresortivo y antimicrobiano. La función antirresortiva se debe principalmente al bloqueo de la producción de prostaglandinas en específico la PGE<sub>2</sub>, que posee gran potencial osteoclastogénico, esencial para la aparición de lesiones periapicales; asimismo, la acción antimicrobiana de los AINE está relacionada con la afectación directa de la perpetuación de biopelícula, potencian la acción de los antibióticos, entre otros. Dichos efectos combinados podrían contribuir en la curación de lesiones periapicales. El objetivo de este estudio es recopilar información actualizada sobre estas funciones agregadas de los AINE, con el fin de dar a conocer a los profesionales estos beneficios en la terapéutica de las lesiones periapicales.

**Palabras clave:** antiinflamatorios no esteroideos (AINE), resorción ósea, prostaglandina E<sub>2</sub>, antirresortivos, antimicrobiano.

### ABSTRACT

*Non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs) are a group of drugs that have been commonly prescribed for their anti-inflammatory, antipyretic and analgesic properties, which are due to the inhibition of prostaglandin formation. This mechanism has been widely supported in the literature; however, currently little is known about the additional properties of these drugs such as the antiresorptive and antimicrobial effect. The antiresorptive function is mainly due to the blockage of prostaglandin production, specifically PGE<sub>2</sub>, which has great osteoclastogenic potential, and is essential for the appearance of periapical lesions; likewise, the antimicrobial action of NSAIDs is related to the fact that they directly affect the perpetuation of biofilms, enhance the action of antibiotics, among others. These combined effects could contribute to the healing of periapical lesions. The aim of this study is to gather updated information on these added functions of NSAIDs, in order to inform professionals about these benefits in the therapy of periapical lesions.*

**Keywords:** non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs), bone resorption, prostaglandin E<sub>2</sub>, antiresorptive, antimicrobial.

### INTRODUCCIÓN

La patología periapical es la destrucción de los tejidos perirradiculares asociada a una infección microbiana en el sistema de conductos que genera una respuesta inflamatoria descontrolada,<sup>1,2</sup> y da lugar a una lesión

periapical caracterizada por la resorción del tejido óseo circundante.<sup>3</sup> Estas lesiones presentan un gran infiltrado en el cual se destacan células como linfocitos T, neutrófilos, macrófagos, células plasmáticas y citoquinas proinflamatorias.<sup>1,4</sup> Esta respuesta inflamatoria local es el resultado de infecciones dentro del sistema de conductos

\* Especialista en endodoncia. Odontóloga especialista de práctica privada. Docente de postgrado de endodoncia de la Universidad de Cuenca. Ecuador.

‡ Odontóloga general de práctica privada.

§ Odontóloga general de práctica pública y privada.

Recibido: 24 de octubre de 2021. Aceptado: 04 de octubre de 2022.

Citar como: Intriago RV, Zambrano MK, Briones NA. Efectos antirresortivos y antimicrobianos de los antiinflamatorios no esteroideos en lesiones periapicales. Rev ADM. 2022; 79 (6): 318-324. <https://dx.doi.org/10.35366/108705>



radiculares causadas por microorganismos y sus factores de virulencia, cuya estimulación desencadena procesos de señalización autocrina y paracrina para el reclutamiento de los osteoclastos encargados de dicha resorción.<sup>5,6</sup>

Tras la estimulación de productos bacterianos del conducto radicular de estas células, el proceso de resorción ósea inicia con la liberación de ligando de receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) por células como osteoblastos, fibroblastos, linfocitos T y células epiteliales,<sup>6,7</sup> mismo que se une a su receptor RANK presente en la superficie de células del linaje monocito-macrófago (precursoras de osteoclastos), lo que conduce a la maduración, activación osteoclástica y la posterior producción de fosfatasa ácida con la consiguiente resorción ósea. Por otro lado, la osteoprotegerina (OPG), igualmente secretada por osteoblastos actúa con un receptor señuelo para el RANKL, inhibiéndolo y evitando la interacción RANK-RANKL.<sup>7,8</sup>

Las prostaglandinas están íntimamente ligadas a la resorción ósea, en especial la prostaglandina E2 (PGE2), la cual induce la expresión de RANKL en los osteoblastos, al igual que lo hace la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Por tanto, la PGE2 tiene un papel fundamental en la inducción de la osteoclastogénesis en lesiones inflamatorias.<sup>9,10</sup>

Los AINE tienen una importante acción en la modulación y regulación de la respuesta inflamatoria e inmunológica del huésped y son fármacos por lo regular prescritos, precisamente por sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, mismas que han sido ampliamente apoyadas y respaldadas en la literatura; sin embargo, en la actualidad poco se conoce sobre los efectos adicionales de este grupo de medicamentos como el antirresortivo y el antimicrobiano, por lo que el objetivo de este estudio es recopilar información actualizada relacionada a estos efectos con el fin de dar a conocer a los profesionales estos beneficios en la terapéutica de las lesiones periapicales.

### ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINE)

Los AINE son los fármacos con mayor prescripción a nivel mundial, se emplean para el tratamiento del dolor leve a moderado, pudiendo incluso controlar el dolor intenso inflamatorio y postquirúrgico.<sup>11,12</sup>

El principal mecanismo de acción de los AINE es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) en sus isoformas COX-1 y COX-2, que afecta directamente la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas,

prostaciclina y tromboxano. Las prostaglandinas actúan como mediadores de la inflamación a nivel periférico y central, al inhibirlas también se consigue evitar su efecto nociceptivo y disminuir los síntomas y signos asociados con la inflamación como dolor y elevación térmica.<sup>13</sup> Los AINE pueden tener efectos no mediados por prostaglandinas al actuar inhibiendo la función de los neutrófilos en la inflamación o neutralizando mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico inducido por citocinas.<sup>12</sup>

De acuerdo al grado de inhibición de la COX-1 y COX-2, los AINE pueden ser de tres grupos: 1. no selectivos de la COX-2, con inhibición de ambas enzimas, 2. inhibidores intermedios de la COX-2 y 3. inhibidores selectivos de la COX-2 o coxibs.<sup>12</sup>

### FUNCIONES ANTIRRESORTIVAS DE LOS AINE

El uso de los AINE ha sido de gran importancia en procedimientos de rutina dentro del campo odontológico; sin embargo, sus efectos antirresortivos son poco conocidos. La literatura contempla la posibilidad de que el bloqueo de la vía de la COX por los AINE permite disminuir en gran parte la diferenciación osteoclástica por una disminución de la síntesis de PGE2.<sup>9,10,14,15</sup>

A nivel sistémico se observó que tras la administración de un inhibidor selectivo de la COX-2 (celecoxib) hubo una disminución de los niveles de un marcador específico de resorción ósea (uNTX) en pacientes con artritis reumatoidea.<sup>16</sup> Asimismo, una revisión de la literatura recopiló información sobre la acción de diversos AINE en el tratamiento de la osteoartritis, concluyendo que su uso, sobre todo el de los coxibs inhibe la osteoclastogénesis y disminuye su expresión de RANKL.<sup>17</sup>

En un estudio in vitro compararon el efecto de los AINE no selectivos (indometacina) y de los selectivos de la COX-2 (parecoxib) en cuanto a la diferenciación de osteoclastos y osteoblastos; para lo que utilizaron muestras óseas bovinas y de ratón y las expusieron directamente a los fármacos. Se observó que la capacidad inhibitoria de osteoclastogénesis de la indometacina es de 93% y de 94% en el parecoxib, además se aislaron osteoclastos maduros del fémur de ratones, a los que previamente se les administró coxibs de forma prolongada; se demostró repercusión en la actividad de osteoclastos maduros disminuyendo sus funciones reabsortivas.<sup>18</sup>

A nivel local, en cuanto a los maxilares superior e inferior se refiere, estudios en animales han demostrado también un cierto efecto antirresortivo de los AINE.<sup>18-20</sup> En una investigación realizada en ratas se demostró que el uso prolongado de los AINE disminuyó la expresión del

gen RANKL/OPG, los animales después de ser sometidos a extracciones dentales se dividieron en tres grupos, un grupo control que recibió solución salina después de las extracciones y los dos grupos restantes recibieron AINE (diclofenaco y celecoxib respectivamente). El grupo control en las evaluaciones a los siete, 14 y 21 días mostró un aumento evidente de expresión de RANKL/OPG, al igual que mayor osteoclastogénesis en hueso alveolar después del proceso inflamatorio desencadenado por la extracción dental.<sup>19</sup>

Similares resultados se observaron en una investigación realizada igualmente en ratas, pero en este caso fueron sometidas a movimientos dentales ortodónticos, y se aplicaron inyecciones locales subperiósticas a nivel del primer molar superior derecho con celecoxib cada tres días durante 18 días. Al examen histológico se observó una disminución estadísticamente significativa en el recuento de osteoclastos en comparación con los grupos de control que no fueron tratados con celecoxib y por consecuencia menor movimiento dental.<sup>20</sup> Asimismo, en un estudio parecido usando nimesulida se dividió a los roedores en cuatro grupos: el grupo 1, de control (no se les administró ningún fármaco y se les colocó un aparato ortodóntico), a los grupos 2, 3 y 4 se les administró nimesulida por vía oral a diferentes dosis. Los resultados demuestran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control con los demás grupos en cuanto a la diferenciación osteoclástica, estos resultados se atribuyen a la acción inhibitoria de los AINE en las prostaglandinas, lo que redujo drásticamente la formación de osteoclastos, considerando que mientras más alta es la dosis, mayor será la inhibición en la formación de osteoclastos. También se suprime la formación de anión superóxido y ácido hipocloroso (el más potente oxidante originado por parte de los neutrófilos y eosinófilos en procesos inflamatorios). Además, como factor adicional se ha descrito que la nimesulida disminuyó los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-1 y leucotrienos.<sup>21</sup>

En otra investigación se usaron muestras de médula ósea, de fémur y tibias de rata, demostrándose que el uso de aspirina inhibe significativamente la diferenciación de osteoclastos a partir de las células dendríticas (células presentadoras de antígeno). Se concluyó que la aspirina modula el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), que es el factor nuclear de las células T activadas, lo que a su vez influyó en la diferenciación osteoclástica. Además, en los animales de este estudio se realizaron defectos óseos mandibulares, los cuales al ser expuestos al uso de aspirina tópica en el lugar de la lesión tuvieron efectos terapéuticos

favorables en la regeneración ósea y se redujo el número de osteoclastos in situ.<sup>22</sup>

Se analizó la eficacia del ibuprofeno en los niveles de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y PGE2 en exudados periapicales, para lo que se tomaron muestras de exudado periapical a 30 pacientes con dientes no vitales mediante conos de papel en el interior del conducto radicular, a la mitad de los pacientes se prescribió ibuprofeno de 400 mg cada ocho horas y al segundo grupo placebo cada ocho horas, al cuarto día se volvieron a tomar las muestras. Los resultados mostraron que los niveles de PGE2 disminuyeron significativamente en el grupo que consumió ibuprofeno en comparación con el grupo de placebo; pero no hubo diferencias significativas en el nivel de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ . Estos datos indican que el ibuprofeno al bloquear la liberación de PGE2 mejora la curación de lesiones inflamatorias periapicales y posiblemente inhibe la resorción ósea, sin subestimar la importancia de la eliminación de citocinas proinflamatorias y subproductos bacterianos mediante el procedimiento endodóntico para asegurar una correcta curación de las lesiones periapicales.<sup>23</sup>

En otro estudio realizado en ratas se evaluó el efecto de la indometacina inyectable en lesiones periapicales inducidas mediante exposición pulpar de los primeros molares superiores, dejando el contralateral sano para control, al primer grupo se inyectó indometacina (0.1 a 0.2 mL) disuelta en alcohol, y al segundo grupo alcohol etílico al 95%, la indometacina colaboró en la aparición de cambios inflamatorios más leves y en un grado significativamente menor en cuanto a la resorción ósea periapical, todo esto relacionado de igual manera al bloqueo en la síntesis de prostaglandinas y factores proinflamatorios.<sup>24</sup>

Recientemente en un estudio realizado en el año 2021, se evaluó el uso de dos tipos de AINE, por un lado el celecoxib y por otro la indometacina, para reducir la reabsorción ósea periapical inducida por lipopolisacáridos en un modelo de ratón. Para esto se hicieron preparaciones de acceso al sistema de conductos en los primeros molares superiores e inferiores derechos de 36 ratones y se colocó una solución que contenía *Escherichia coli*, los animales del grupo 1 se trataron sistémicamente con celecoxib (15 mg/kg), y el grupo 2 con indometacina (5 mg/kg). Este procedimiento duró 30 días, tiempo establecido para la instauración de periodontitis apical. La administración sistémica de celecoxib durante siete y 14 días atenuó la resorción ósea periapical, a diferencia de la indometacina que la exacerbó. El tratamiento con celecoxib redujo la formación de osteoclastos en la periodontitis apical en comparación con la indometacina independientemente

del periodo de tratamiento, esto podría estar relacionado con que el celecoxib moduló diferencialmente la expresión de genes implicados en la resorción ósea como la metaloproteinasa de la matriz 9 (MMP-9), receptor de calcitonina y catepsina K, demostrando así que el inhibidor selectivo de la COX-2 redujo la señalización osteoclastogénica y su actividad, lo que disminuye la resorción ósea en la periodontitis apical con mayor eficacia que el inhibidor no selectivo.<sup>25</sup>

Por otro lado, se compararon los niveles de RANKL/OPG del líquido intersticial de 66 pacientes con lesiones periapicales precolocación y postcolocación de pasta intraconducto de hidróxido de calcio (Ca(OH)<sub>2</sub>) puro, Ca(OH)<sub>2</sub> más ibuprofeno e Ca(OH)<sub>2</sub> más ciprofloxacina, que se dejó actuar por siete días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a estos niveles, por lo que se asume que la inclusión de ibuprofeno o ciprofloxacina a la pasta de Ca(OH)<sub>2</sub> no implica beneficios adicionales en la disminución de los niveles de RANKL y OPG. También se menciona que la respuesta inmunológica individual del huésped que permita la curación de lesiones periapicales está relacionada a múltiples factores, no sólo al tipo de medicación intraconducto.<sup>26</sup>

Además de la función antirresortiva que pueden tener los AINE, se ha observado que tienen cierto efecto antimicrobiano,<sup>27</sup> lo que podría ser beneficioso en la terapéutica de la patología periapical, mismo que será descrito a continuación:

Funciones antimicrobianas de los AINE. La actividad antimicrobiana de los AINE se ha estudiado hace ya aproximadamente 20 años. Estos medicamentos han demostrado ser efectivos frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, además, al parecer son altamente eficientes en el tratamiento de biopelícula al incrementar la acción antimicrobiana de otros medicamentos como los antibióticos.<sup>28</sup>

El efecto antimicrobiano de los AINE se ha relacionado con:

1. Su capacidad para afectar la estructura de la membrana citoplasmática de las bacterias y evitar que ésta sea reparada.<sup>29</sup>
2. Permeación celular al yoduro de propidio.<sup>30</sup>
3. Liberación de potasio intracelular.<sup>31</sup>
4. Cambios en las propiedades fisicoquímicas de la superficie bacteriana.<sup>31</sup>
5. Inhibición de la síntesis de ADN bacteriano y la replicación.<sup>32</sup>

Existen varios estudios que apoyan el efecto sistémico antimicrobiano de los AINE como coadyuvante en diversas patologías.<sup>33,34</sup> Se realizó una revisión acerca del uso de los AINE en el tratamiento de cáncer uterino y su acción en el control de la microbiota, se encontró un número significativo de informes sobre el papel antimicrobiano de estos fármacos que intervienen bloqueando las interacciones proteína-proteína bacterianas, la replicación y reparación del ADN y tienen influencia en el metabolismo anormal y la señalización de células bacterianas. Además, algunos de ellos han demostrado ser agentes antibacterianos Gram negativos netos. Se vio que la inhibición del crecimiento bacteriano, así como de las células cancerosas, depende de la dosis.<sup>33</sup>

Se evaluó la efectividad de cuatro AINE (aspirina, ibuprofeno, diclofenaco y ácido mefenámico) en combinación con antibióticos para 10 cepas bacterianas resistentes a la meticilina. Se observó que el ibuprofeno y aspirina mostraron actividad antibacteriana contra cepas como *Staphylococcus aureus*. Aunque individualmente son menos potentes que los antibióticos comunes, estos AINE tienen una acción sinérgica con la cefuroxima y el cloranfenicol y podrían usarse como adyuvantes para combatir la resistencia bacteriana a múltiples fármacos.<sup>34</sup>

Al comparar el efecto de AINE selectivos y no selectivos (aspirina, celecoxib y naproxeno) combinados con ampicilina se demostró que mejoran sinérgicamente la muerte celular bacteriana inducida por el antibiótico frente al *Staphylococcus aureus*. Se concluyó que al reducir la producción de PGE2 por parte de los AINE se disminuye también la capacidad bacteriana de formar biopelícula, en especial los AINE selectivos de la COX-2 que aumentaron la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos bloqueando la bomba de eflujo, lo que aumenta la acumulación intracelular de fármaco.<sup>22</sup>

El ibuprofeno y el diclofenaco han demostrado ser altamente eficientes contra el *Enterococcus faecalis*, bacteria presente y resistente en patologías endodónticas y periapicales, el mecanismo exacto de la actividad antibacteriana de estos dos fármacos en específico no es completamente clara; sin embargo, podría estar relacionada con la inhibición de la síntesis de ADN bacteriano, el deterioro de la actividad de la membrana celular y la alteración en algunas moléculas esenciales para la supervivencia bacteriana.<sup>35,36</sup> El uso de meloxicam también se ha relacionado con la destrucción de biopelícula de células planctónicas y potenciador de actividad de antibióticos como tetraciclinas y gentamicina.<sup>37</sup>

Se observó que medicamentos como el acetaminofén y el ácido acetilsalicílico en dosis mayores que las

terapéuticas, pueden inhibir el crecimiento bacteriano de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Por otro lado, se determinó que el ibuprofeno y el flurbiprofeno, a diferencia del acetaminofén y ácido salicílico, logran una acción antibacteriana incluso a concentraciones bajas, esto es posible por el bloqueo de adherencia a las células del huésped, debido a la reducción de producción de fimbrias, a los cambios en la hidrofobicidad de la superficie, que influyen en la interacción de las células bacterianas y del huésped, asimismo a la reducción de la motilidad, menor producción de toxinas e inhibición de la síntesis de ADN bacteriano. Estos compuestos también pueden ser eficaces en el tratamiento antimicótico, ya que influyen en el factor virulento mediante la transición de levadura a hifa y la producción de biopelícula afectando su motilidad, adherencia y metabolismo; adicionalmente se comprobó un efecto beneficioso del ibuprofeno contra los hongos, ya que aumenta la susceptibilidad de la *Candida* spp. a azoles o anfotericina B. De igual manera, se observó que a dosis elevadas ostentan un efecto antiviral al inhibir la replicación de virus como el de la hepatitis, la influenza y flavivirus.<sup>27</sup>

Se investigó el efecto antimicrobiano del diclofenaco frente a *Enterococcus faecalis* en un estudio in vitro mediante pruebas de difusión en agar, evidenciando una actividad antimicrobiana significativa en concentraciones de 50 µg/mL. Siendo el diclofenaco reportado en la literatura como bactericida frente a bacterias Gram positivas así como Gram negativas.<sup>38</sup>

En un estudio in vivo intracanal realizado en 2020 se seleccionaron 45 pacientes con periodontitis apical asintomática, se procedió a tomar muestras iniciales previo a la instrumentación mecánica, se colocó medicación intraconducto a 1 mm sobrepasando la longitud de trabajo con  $\text{Ca(OH)}_2$  más ibuprofeno en el primer grupo,  $\text{Ca(OH)}_2$  combinado con ciprofloxacino en el segundo y en el tercero  $\text{Ca(OH)}_2$  puro, se realizó una restauración provisional y a los siete días se procedió a tomar una segunda muestra; se observó un efecto bactericida significativo en la mezcla de  $\text{Ca(OH)}_2$  más ibuprofeno, que sólo fue superado por el grupo expuesto al antibiótico, confirmando una disminución porcentual de unidades formadoras de colonias (UFC), que se comprobó mediante análisis cuantitativo de reacción de cadena polimerasa.<sup>39</sup>

Al existir una íntima simbiosis entre el origen de la lesión periapical, la presencia de microorganismos con sus desechos y la reabsorción ósea, es importante considerar que una correcta desinfección del sistema de conductos mediante el tratamiento endodóntico es sin duda crucial para la curación periapical;<sup>39</sup> sin embargo, también es

meritorio conocer que existen agentes no antibióticos como los AINE con efectos antibacterianos importantes y que podrían ser un complemento al momento del tratamiento de estas lesiones.

## UTILIDADES DE TRATAMIENTO LOCAL

Como se ha evidenciado en la literatura anteriormente citada, el uso local de AINE podría ser positivo en el campo de la endodoncia. En un estudio donde se compara la eficacia de los AINE (ibuprofeno y diclofenaco),  $\text{Ca(OH)}_2$  y antibióticos (amoxicilina y gentamicina) frente a colonias de *Enterococcus faecalis* en cajas de Petri, se observó una disminución considerable de unidades UFC en el grupo de AINE, sólo superada por los antibióticos antes mencionados, esto se atribuyó a la disociación iónica por parte del hidróxido de calcio y al efecto inhibitorio del ADN bacteriano del diclofenaco de sodio y el ibuprofeno. Se infiere que al incluir AINE en pastas intraconducto se podría obtener el mismo efecto antibacteriano.<sup>40</sup>

En otro estudio in vitro realizado en premolares extraídos que fueron sometidos a infección por *Enterococcus faecalis*, se pudo verificar la eficacia de la medicación intraconducto a base de ibuprofeno y diclofenaco para la eliminación de esta bacteria en específico. Dentro de las limitaciones de esta investigación se demostró que los AINE tienen un efecto antibacteriano y una reducción considerable de número de colonias,<sup>41</sup> esto puede deberse a su acción de inhibición de la síntesis de ADN bacteriano, alteración de genes que codifican proteínas de transporte y unión, síntesis de ADN y envoltura celular, además la reducción de la motilidad, la prevención de colonización bacteriana y formación de biopelícula al interferir en el *quorum sensing* bacteriano.<sup>26,41</sup> El uso de antiinflamatorios intraconducto podría ser una opción para el tratamiento de patologías endodóncicas y periapicales por sus propiedades adicionales, aunque se necesitan más estudios acerca de su uso in vivo.<sup>41</sup>

En estudios in vitro que compararon mezclas de pasta de  $\text{Ca(OH)}_2$  adicionando tanto medicamentos antimicrobianos como AINE, se pudo observar una mejora de la cicatrización y de infiltrado inflamatorio cuando se combinó más diclofenaco, además fue posible demostrar que la adición de antiinflamatorios no afecta el pH del  $\text{Ca(OH)}_2$  y que más bien potencia su acción antimicrobiana contra la formación de biopelícula.<sup>42-44</sup> Sin embargo, en otra investigación cuando se agregó ibuprofeno a la pasta de  $\text{Ca(OH)}_2$  no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de RANKL y OPG, al igual que los grupos restantes ( $\text{Ca(OH)}_2$  puro y combinado

con ciprofloxacina, llegando a la conclusión de que el tipo de medicación intraconducto no es un determinante para la curación periapical, ya que dependen diferentes factores que podrían alterar la respuesta inmunológica del huésped.<sup>26</sup>

La literatura es clara en que el tratamiento ideal para las lesiones periapicales se basa en una correcta desinfección, preparación y obturación del sistema de conductos radiculares, mediante un procedimiento endodóncico, al bloquear la fuente bacteriana e inflamatoria proveniente de éste, así la lesión periapical se resolverá a futuro.<sup>22</sup> Sin embargo, se ha visto que este proceso toma tiempo debido a la persistencia de células inflamatorias, específicamente macrófagos, neutrófilos y citocinas en la zona apical que pueden durar meses en desaparecer y que inhiben la síntesis y función normal de fibroblastos, encargados de la reparación y de la osteogénesis en la zona de la lesión.<sup>22,23</sup> En efecto, el uso de AINE locales y/o sistémicos podría considerarse como una terapia coadyuvante al tratamiento endodóncico, que permitiría controlar este proceso y así bloquear la COX-1 y COX-2 para reducir los niveles de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y PGE2 que contribuyen directamente al mantenimiento de la lesión.<sup>45-47</sup>

### RECOMENDACIONES

Tomando en cuenta que el empleo sistémico de AINE en procesos inflamatorios endodóncicos suele limitarse a tres días como tiempo promedio, surge la interrogante en cuanto a si su administración por periodos cortos efectivamente propicia dichos efectos antirresortivos y antimicrobianos, por lo que los trabajos de investigación deberían dirigirse considerando este aspecto. De la misma manera, es importante recomendar estudios con mayores niveles de evidencia, para de esta manera tener fundamentos claros sobre los beneficios adicionales que podrían tener los AINE en la terapia endodóncica.

### CONCLUSIÓN

Se podría tomar en cuenta la aplicación de AINE de manera local y /o sistémica para el manejo de lesiones periapicales debido al efecto combinado antirresortivo y antimicrobiano que han demostrado; no obstante, deberían considerarse únicamente como coadyuvantes al tratamiento endodóncico y no reemplazar a éste. Es crucial incrementar la investigación de estos efectos beneficiosos en estudios con más altos niveles de evidencia para así implementar futuros protocolos que sean provechosos al momento de enfrentarnos a esta patología.

### REFERENCIAS

1. Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004; 15 (6): 348-381.
2. Paula-Silva FW, Petean IB, da Silva LA, Facioli LH. Dual role of 5-lipoxygenase in osteoclastogenesis in bacterial-induced apical periodontitis. *J Endod.* 2016; 42 (3): 447-454.
3. Karamifar K, Tondari A, Saghiri M. Endodontic periapical lesion: an overview on etiology, diagnosis and current treatment modalities. *Eur Endod J.* 2020; 2: 54-67.
4. Möller AJR, Fabricius L, Dahlén G, Ohman AE, Heyden G. Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. *Eur J Oral Sci.* 1981; 89 (6): 475-484.
5. Del Nero-Viera G. La resorción como proceso inflamatorio: Aproximación a la patogenia de las resorciones dentaria y periodontal. *RCOE.* 2005; 10: 545-556.
6. Menezes R, Garlet TP, Letra A, Bramante CM et al. Differential patterns of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin expression in human periapical granulomas: possible association with progressive or stable nature of the lesions. *J Endod.* 2008; 34 (8): 932-938.
7. Silva MJB, Kajiya M, AlShwaimi E, Sasaki H, Hong J, Ok P et al. Bacteria-reactive immune response may induce RANKL-expressing T cells in the mouse periapical bone loss lesion. *J Endod.* 2012; 38 (3): 346-350.
8. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science.* 2000; 289 (5484): 1504-1508.
9. Kotake S, Yago T, Kawamoto M, Nanke Y. Effects of NSAIDs on differentiation and function of human and murine osteoclasts—crucial ‘human osteoclastology’. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010; 3 (5): 1394-1410.
10. Igarashi K, Woo JT, Stern PH. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, on bone resorption and osteoclastogenesis *in vitro*. *Biochem Pharmacol.* 2002; 63 (3): 523-532.
11. Oscanoa-Espinoza T, Lizaraso-Soto F. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. *Rev Gastroenterol Perú.* 2015; 35 (1): 63-71.
12. Gómez de Salazar JR, Santos-Soler G, Martín-Doménech R, Cortés-Verdú R et al. Capítulo 26: Antiinflamatorios no esteroides. En: Castellano Cuesta JA, Román Ivorra JA, Rosas Gómez de Salazar JC. *Enfermedades reumáticas: Actualización SVR.* Valencia: Ibáñez & Plaza Asociados S.L.; 2002. pp. 469-476.
13. González-Costa M, González AAP. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Rev Haban Cienc Méd.* 2018; 18 (1): 30-44.
14. Kawashima M, Fujikawa Y, Itonaga I, Takita C, Tsumura H. The effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on human osteoclast precursors to influence osteoclastogenesis *in vitro*. *Mod Rheumatol.* 2009; 19 (2): 192-198.
15. Goodman S, Ma T, Trindade M, Ikenoue T, Matsuura I, Wong N et al. COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth *in vivo*. *J Orthop Res.* 2002; 20 (6): 1164-1169.
16. Tsuji S, Tomita T, Nakase T, Hamada M, Kawai H, Yoshikawa H. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, reduces level of a bone resorption marker in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17 (1): 44-49.
17. Nakata K, Hanai T, Take Y, Osada T, Tsuchiya T, Shima D et al. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018; 26 (10): 1263-1273.
18. Kellinsalmi M, Parikka V, Risteli J, Hentunen T, Leskela HV, Lehtonen S et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 down-regulates osteoclast

- and osteoblast differentiation and favours adipocyte formation *in vitro*. *Eur J Pharmacol*. 2007; 572 (2-3): 102-110.
19. Ghalayani P, Minaiyan M, Razavi SM, Hajisadeghi S, Naghsh N, Abuie MS. Effects of diclofenac and celecoxib on osteoclastogenesis during alveolar bone healing, *in vivo*. *Dent Res J*. 2014; 11 (3): 357-364.
  20. Sodagar A, Etezadi T, Motahary P, Dehpour AR. The effect of celecoxib on orthodontic tooth movement and root resorption in rat. *J Dent (Tehran)*. 2013; 10 (4): 303-311.
  21. Gómez Clavel JF, Domínguez Benavides AC, Calleja Quevedo EA. Efecto del nimesulide en la formación de osteoclastos inducidos por estrés mecánico. *Rev Odont Mex*. 2006; 10 (2): 74-78.
  22. Wu L, Luo Z, Liu Y, Jia L, Jiang Y, Du J ET AL. Aspirin inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation in dendritic cells by suppressing NF- $\kappa$ B and NFATc1 activation. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10 (1): 375.
  23. Shahriari S, Rezaei A, Jalalzadeh SM, Zamani A. Effect of ibuprofen on IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and PGE2 levels in periapical exudates: a double blinded clinical trial. *J Immunol*. 2011; 8 (3): 176-182.
  24. Oguntebi BR, Barker BF, Anderson DM, Sakumura J. The effect of indomethacin on experimental dental periapical lesions in rats. *J Endod*. 1989; 15 (3): 117-121.
  25. Petean IBF, Almeida-Junior LA, Arnez MFM, Queiroz AM, Silva RAB, Silva LAB et al. Celecoxib treatment dampens LPS-induced periapical bone resorption in a mouse model. *Int Endod J*. 2021; 54 (8): 1289-1299.
  26. Ulukoylü E, Karatas E, Albayrak M, Bayir Y. Effect of calcium hydroxide alone or in combination with ibuprofen and ciprofloxacin on nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin level in periapical lesions: a randomized controlled clinical study. *J Endod*. 2019; 45 (12): 1489-1495.
  27. Zimmermann P, Curtis N. Antimicrobial effects of antipyretics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61 (4): e02268-16.
  28. Jhajharia K, Mehta L, Parolia A, Shetty KV. Biofilm in endodontics: a review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2015; 5 (1): 1-12.
  29. Leao C, Borges A, Simoes M. NSAIDs as a drug repurposing strategy for biofilm control. *Antibiotics*. 2020; 9 (9): 591.
  30. Oliveira IM, Borges A, Borges F, Simoes M. Repurposing ibuprofen to control *Staphylococcus aureus* biofilms. *Eur J Med Chem*. 2019; 166: 197-205.
  31. Mazumdar K, Dastidar SC, Park JH, Dutta NK. The anti-inflammatory non-antibiotic helper compound diclofenac: an antibacterial drug target. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28 (8): 881-891.
  32. Yin Z, Wang Y, Whittell LR, Jergic S, Liu M, Harry E et al. DNA replication is the target for the antibacterial effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Chem Biol*. 2014; 21 (4): 481-487.
  33. Kuzmycz O, Staczek P. Prospects of NSAIDs administration as double-edged agents against endometrial cancer and pathological species of the uterine microbiome. *Cancer Biol Ther*. 2020; 21 (6): 486-494.
  34. Chan EWL, Yee ZY, Raja I, Yap JKY. Synergistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on antibacterial activity of cefuroxime and chloramphenicol against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017; 10: 70-74.
  35. Lagadinou M, Onisor MO, Rigas A, Musetescu DV, Gkentzi D, Assimakopoulos SF et al. Antimicrobial properties on non-antibiotic drugs in the era of increased bacterial resistance. *Antibiotics*. 2020; 9 (3): 107.
  36. Sedgley C, Buck G, Appelbe O. Prevalence of enterococcus faecalis at multiple oral sites in endodontic patients using culture and PCR. *J Endod*. 2006; 32 (2): 104-109.
  37. She P, Wang Y, Luo Z, Chen L, Tan R, Wang Y et al. Meloxicam inhibits biofilm formation and enhances antimicrobial agents efficacy by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology Open*. 2018; 7 (1): e00545.
  38. Khabiri M, Zare JM. Comparing antibacterial effects of sodium diclofenac, mixture of diclofenac and streptomycin, tri-antibiotic and calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis*. *Res Dent Sci*. 2014; 11 (1): 7-14.
  39. Karatas E, Baltacı MO, Ulukoylü E, Adigüzel A. Antibacterial effectiveness of calcium hydroxide alone or in combination with Ibuprofen and Ciprofloxacin in teeth with asymptomatic apical periodontitis: a randomized controlled clinical study. *Int Endod J*. 2020; 53 (6): 742-753.
  40. Salem-Milani A, Balaie-Gajan E, Rahimi S, Moosavi Z, Abdollahi A, Zakeri-Milani Pet al. Antibacterial effect of diclofenac sodium on *Enterococcus faecalis*. *J Dent (Tehran)*. 2013; 10 (1): 16-22.
  41. Chockattu SJ, Deepak BS, Goud KM. Comparison of anti-bacterial efficiency of ibuprofen, diclofenac, and calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis* in an endodontic model: An *in vitro* study. *J Conserv Dent*. 2018; 21 (1): 80-84.
  42. da Silva GF, Cesário F, Garcia AMR, Weckwerth PH, Duarte MAH, de Oliveira RC et al. Effect of association of non-steroidal anti-inflammatory and antibiotic agents with calcium hydroxide pastes on their cytotoxicity and biocompatibility. *Clin Oral Investig*. 2020; 24 (2): 757-763.
  43. de Freitas RP, Greatti VR, Alcalde MP, Cavenago BC, Vivian RR, Duarte MAH et al. Effect of the association of nonsteroidal anti-inflammatory and antibiotic drugs on antibiofilm activity and pH of calcium hydroxide pastes. *J Endod*. 2017; 43 (1): 131-134.
  44. Abbas HA, Serry FM, EL-Masry EM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and sodium ascorbate potentiate the antibiotic activity against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Research J Pharma Tech*. 2012; 5 (8): 1124-1129.
  45. Metzger Z, Berg D, Dotan M. Fibroblast growth *in vitro* suppressed by LPS-activated macrophages. Reversal of suppression by hydrocortisone. *J Endod*. 1997; 23 (8): 517-521.
  46. Álvarez PR, de Arruda JAA, Oliveira Silva LV, da Silva LP, do Nascimento GJF, da Silveira MMF et al. Immunohistochemical analysis of cyclooxygenase-2 and tumor necrosis factor alpha in periapical lesions. *J Endod*. 2018; 44 (12): 1783-1787.
  47. Stashenko P, Dewhirst FE, Rooney ML, Desjardins LA, Heeley JD. Interleukin-1 $\beta$  is a potent inhibitor of bone formation *in vitro*. *J Bone Miner Res*. 2009; 2 (6): 559-565.

**Conflicto de intereses:** los autores manifiestan no tener ningún conflicto de intereses.

**Aspectos éticos:** no se dispone de esta información por ser una revisión bibliográfica.

**Financiamiento:** autofinanciado.

**Correspondencia:**

Ruth Viviana Intriago

**E-mail:** ruth.intriago@ucuenca.edu.ec