

REVISTA ESPAÑOLA DE ORTODONCIA

Artículo de revisión

# Ibuprofeno-arginina en el tratamiento del dolor orofacial agudo

M.<sup>a</sup> CRISTINA NEVOT-GONZÁLEZ



M.C. Nevot

## RESUMEN

*El dolor orofacial puede ser de tipo agudo o crónico. El agudo se relaciona con mayor frecuencia con dolor dental, periodontal o mucoso, mientras que el dolor orofacial crónico más común es el relacionado con los trastornos temporomandibulares, seguido del neuropático y el de origen desconocido o idiopático. Además del tratamiento de la causa que provoca el dolor orofacial, en muchos casos se administran antiinflamatorios no esteroideos como parte del tratamiento sintomático, siendo el ibuprofeno el más utilizado en el área odontológica (bien sea en su formulación estándar o combinado con arginina).*

**Palabras clave:** Ibuprofeno-arginina. Dolor orofacial. AINE. Dolor dental.

## Ibuprofen-Arginine in treatment of acute orofacial pain

M.C. Nevot-González

## ABSTRACT

*Orofacial pain can be acute or chronic. Acute pain is most often related to dental, periodontal or mucosal pain, while the most common chronic orofacial pain is temporomandibular disorders followed by neuropathic pain and unknown or idiopathic pain. In addition to the treatment of the cause of the orofacial pain, in many cases non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are administered as part of the symptomatic treatment, the most commonly used in the dental area being ibuprofen (either in its standard formulation or combined with arginine). (Rev Esp Ortod. 2022;52:7-10).*

*Corresponding author:* M.<sup>a</sup> Cristina Nevot-González, [crisnevot@gmail.com](mailto:crisnevot@gmail.com)

**Keywords:** Ibuprofen-arginine. Orofacial pain. NSAIDs. Dental pain.

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de las consultas que se realizan en odontología se relacionan con dolor provocado por estructuras dentarias, periodontales o mucosas de la cavidad oral, y podrían considerarse como dolor orofacial. La mayoría son odontalgias de tipo agudo<sup>1</sup>.

En el área orofacial el dolor agudo se relaciona con mayor frecuencia con problemas o enfermedades de estructuras dentales, periodontales o mucosas, como puede ser caries y enfermedad periodontal, mientras que el dolor orofacial

crónico más común se relaciona con trastornos temporomandibulares. Otro dolor crónico en el área orofacial puede ser el dolor neuropático o dolor desconocido o idiopático<sup>1-3</sup>. Es importante tener muy presente que el dolor orofacial, y más concretamente el dolor oral, suele estar muy influenciado por sensaciones subjetivas del propio paciente<sup>1</sup>.

## INCIDENCIA

El dolor del área orofacial agudo, como ya se ha comentado, está relacionado frecuentemente con los dientes y sus

estructuras, mientras que el crónico lo está con los trastornos musculoesqueléticos, como la patología de la articulación temporomandibular, que afecta a los músculos, la propia articulación o estructuras asociadas<sup>4</sup>. Se ha de tener presente que el dolor orofacial es una de las causas más frecuentes de dolor crónico, estimándose una incidencia en población adulta del 10-15%<sup>4</sup>, y de estos, los trastornos temporomandibulares son la mayor causa de consulta en relación con el dolor crónico de nuestro medio<sup>1</sup>, con una prevalencia del 31% en los adultos/ancianos y el 11% en niños/adolescentes<sup>5</sup>.

El tratamiento precoz y eficaz es de vital importancia para prevenir la aparición del dolor crónico<sup>4</sup>.

## TIPOS DE DOLOR OROFACIAL

El dolor orofacial se puede clasificar de distintas formas, como ya se ha comentado: según si es de tipo neurógeno (vascular, herpético, neuralgia) o somático (inflamatorio, traumático etc.); o bien según la estructura afectada, como dolor dental, periodontal o quirúrgico<sup>1,6</sup>.

En la mayoría de los casos, el dolor dental es debido a un proceso inflamatorio de la pulpa; habitualmente el origen es la destrucción de los tejidos dentales por caries o puede ser también de origen periodontal<sup>1</sup>. Tanto el dolor dental como el periodontal son considerados de tipo somático profundo.

El dolor periodontal además de infección en la propia estructura puede ser originado, y con cierta frecuencia se produce, por trauma oclusal, que si se mantiene en el tiempo, puede relacionarse con patología en el entorno de la articulación temporomandibular<sup>1,3</sup>. En estos casos, una parte del tratamiento aplicado incluye los analgésicos y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINE)<sup>1,3</sup>.

En población joven, la gingivitis ulcerativa necrotizante y la periodontitis ulcerativa necrotizante son dos formas de enfermedad periodontal que presentan un importante dolor agudo y cuyo tratamiento, además de terapia antibiótica, incluye el tratamiento sintomático del dolor con analgésicos<sup>1</sup> y el desbridamiento del tejido periodontal afectado. El dolor ocasionado por estas infecciones se considera dolor somático de tipo superficial al igual que el del trauma oclusal<sup>1</sup>.

Para los trastornos temporomandibulares también se utilizan los AINE como parte del tratamiento<sup>1,3</sup>.

## ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR OROFACIAL

El objetivo del tratamiento orofacial ha de ser el alivio de la sintomatología (dolor) y la recuperación rápida de la

funcionalidad. La evidencia científica indica que los AINE son eficaces en el alivio del dolor inflamatorio de carácter leve-moderado<sup>7</sup>.

El mecanismo de acción de los AINE es mediante la inhibición del enzima COX (ciclooxigenasa), que es responsable de la síntesis de prostaglandinas por la oxidación del ácido araquidónico<sup>8</sup>. Existen dos isoformas de la COX, COX-1 y COX-2. La COX-1 se encuentra en la mayoría de los tejidos y entre sus funciones se incluye la protección de la mucosa gástrica<sup>8</sup>, por lo que su inhibición es la responsable de los efectos gastrointestinales de los AINE<sup>9</sup>. La COX-2 está inducida por células inflamatorias cuando son lesionadas o activadas por citocinas inflamatorias que contribuyen a la respuesta inflamatoria<sup>8</sup>. Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen el dolor, la fiebre y la inflamación, sin afectar a la regulación fisiológica ejercida por la COX-1 en el aparato gastrointestinal, plaquetas y riñón y, por tanto, sin causar reacciones adversas importantes en estas localizaciones<sup>10</sup>.

En relación con el dolor odontológico, los AINE, además de inhibir la liberación de prostaglandinas, puede alterar, como mecanismo secundario, el movimiento dental durante el tratamiento ortodóntico<sup>11</sup>.

## EL IBUPROFENO Y LA ASOCIACIÓN DE IBUPROFENO + ARGININA

El ibuprofeno es uno de los AINE más utilizados por dentistas, se administra a dosis de 400 mg para el control del dolor leve a moderado y a 600 mg para dolor moderado<sup>9,12</sup>. La arginina es un aminoácido que tiene un papel relevante en la cicatrización tisular, la síntesis de proteínas y la inmunidad celular<sup>12</sup>. La asociación de ibuprofeno con arginina se utiliza para producir mayores beneficios terapéuticos que el ibuprofeno, como principio único<sup>12</sup>.

El enantiómero S+ de ibuprofeno es el que presenta la mayoría de la actividad farmacológica e inhibe de forma parecida la actividad de la COX-1 y la COX-2<sup>13</sup>. El ibuprofeno se administra habitualmente por vía oral, aunque existen formulaciones que permiten administrarlo por otras vías<sup>14</sup>. Cuando se administra ibuprofeno por vía oral, este se absorbe en el tracto gastrointestinal, alcanzando un pico de concentración plasmática en 1,5-3 horas después de su administración<sup>14</sup> y la biodisponibilidad absoluta de ibuprofeno es prácticamente completa<sup>13</sup>. Se puede considerar que este ritmo de absorción, en casos de dolor agudo, es relativamente lento, lo que en ocasiones puede limitar su uso, principalmente cuando se precisa un alivio rápido del dolor<sup>14</sup>.

De hecho, los estudios de farmacocinética y farmacodinamia realizados con ibuprofeno indican claramente la existencia de una relación directa entre los niveles séricos

de ibuprofeno y el alivio del dolor, principalmente en las primeras dos horas de la administración<sup>13,14</sup>, lo que motivó plantear un vehículo que permitiera alcanzar una respuesta clínica más rápida. Se seleccionó la L-arginina, pues no alteraba el perfil farmacodinámico del ibuprofeno<sup>14</sup>.

La arginina es un aminoácido básico muy soluble, que debido a las propiedades ácidas del ibuprofeno consigue la unión de ambos mediante un enlace iónico cuando están en solución<sup>15</sup>. De esta forma, la arginina acelera la absorción de ibuprofeno a través de la pared intestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas más elevadas y en menor tiempo, consiguiendo un efecto analgésico más rápido<sup>15</sup>. Además, esto solo ocurre cuando el ibuprofeno se une a arginina, ya que cuando se asocia a otros aminoácidos no se logra<sup>15</sup>.

## Farmacocinética

La medida de tiempo que transcurre desde la administración del principio hasta su concentración máxima en sangre (T<sub>máx</sub>) media de la asociación ibuprofeno-arginina es de 0,42 h y la inhibición de la COX-2, basado en los cambios en el nivel de prostaglandina E2 inducido por lipopolisacáridos, alcanza un nivel máximo con una T<sub>máx</sub> mediana de 0,83 h<sup>13</sup>. Debido a esta absorción más rápida, la formulación de ibuprofeno-arginina es capaz de producir una inhibición de la síntesis de prostaglandina E2 más intensa y persistente en el tiempo<sup>13</sup>. La formulación de ibuprofeno-arginina conserva las propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias del ibuprofeno<sup>15</sup>.

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la arginina aumenta la concentración máxima en sangre (C<sub>máx</sub>) de ibuprofeno en todas las dosis evaluadas (200, 400 y 600 mg) y reduce la T<sub>máx</sub><sup>14,15</sup>. Así, la administración de ibuprofeno-arginina consigue una concentración superior a 30 µg/ml a los 5 min de su administración, siendo esta la concentración necesaria para obtener efecto analgésico. Con la formulación estándar de ibuprofeno, esta concentración se alcanza en 30 min<sup>14,15</sup>.

## Eficacia

La eficacia de la combinación de ibuprofeno-arginina se ha valorado en distintas áreas como la cirugía ortopédica, ginecología, dolor osteoarticular y cirugía dental, y se ha comparado con la formulación estándar de ibuprofeno, así como con otros AINE como ketorolaco, aceclofenaco o metamizol en representación de las pirazonas<sup>14,15</sup>.

Se han realizado estudios para valorar la eficacia del ibuprofeno administrado antes de la anestesia en el tratamiento de la pulpitis irreversible. Uno de ellos comparó la administración de ibuprofeno con codeína-acetaminofeno

y placebo administrados 1 h antes de la anestesia, demostrando que la administración de ibuprofeno producía una importante mejoría (estadísticamente significativa) de los niveles de sensibilidad dental de los dientes inflamados en comparación tanto con placebo como con la codeína<sup>16</sup>.

En otro estudio se valoró la eficacia de la administración de ibuprofeno 600 mg una hora antes de administrar anestesia local para el bloqueo del nervio alveolar en caso de pulpitis irreversible. La eficacia del ibuprofeno se comparó con la administración de indometacina 75 mg y con placebo. Los resultados mostraron que tanto el ibuprofeno como la indometacina mejoraban significativamente el dolor medido por escala visual analógica (EVA), en comparación con placebo, con una tasa de éxito para placebo, ibuprofeno e indometacina del 32, 78 y 62% respectivamente<sup>17</sup>.

Numerosos estudios han objetivado que el dolor dental es la forma más frecuente de dolor en la región orofacial y que el 20% de los pacientes presentan dolor moderado-severo después de una endodoncia<sup>18</sup>. En una encuesta realizada a endodoncistas, para conocer sus preferencias respecto a la analgesia para el manejo del dolor endodóntico, la mayoría de los encuestados indicaron que la mejor analgesia se lograba mediante la administración de ibuprofeno 600 mg varias veces al día, independientemente del nivel de dolor o del tratamiento realizado<sup>19</sup>.

El estudio del dolor dental poscirugía es un método altamente aceptado para valorar la eficacia analgésica de los fármacos, y el dolor más intenso es el que aparece después de la extracción del tercer molar. En este sentido, existen distintos estudios que demuestran la eficacia analgésica del ibuprofeno en este tipo de dolor. Uno de ellos se realizó con 30 pacientes a los que se administró 400 mg de ibuprofeno-arginina antes y después de la extracción quirúrgica bilateral del tercer molar<sup>20</sup>. Los resultados demostraron que la administración de ibuprofeno-arginina mejoraba el dolor y retrasaba la aparición de este, por lo que los pacientes precisaron menos medicación de rescate. Recientemente se ha publicado un estudio realizado en pacientes con tercer molar impactado, bilateral y simétrico que precisaban extracción transalveolar. En este estudio se comparó la eficacia de ibuprofeno-arginina frente a ibuprofeno solo administrados antes de la cirugía, demostrando que la asociación de ibuprofeno-arginina reducía de forma más importante el dolor y el edema facial que solo ibuprofeno, observándose diferencias estadísticamente significativas<sup>12</sup>.

Existen revisiones sistemáticas para valorar la eficacia de distintas formulaciones de ibuprofeno (estándar, formulación con arginina, lisina y sales de sodio) en problemas dentales, constatando que 200 mg de ibuprofeno-arginina presentan la misma eficacia que 400 mg de ibuprofeno estándar y con inicio de la analgesia más rápido<sup>21</sup>.

## Otros tipos de dolor

Otros estudios han valorado la eficacia de ibuprofeno-arginina comparado con otros AINE, con dipirona (metamizol) o con placebo en cirugía inguinal, cesárea y cirugía ortopédica. En cirugía de cadera, se valoró el alivio del dolor comparando 2 g de dipirona intramuscular frente a 400 mg de ibuprofeno-arginina, demostrando igual eficacia entre ambos productos en la mejoría del dolor<sup>22</sup>.

## SEGURIDAD

El mecanismo de acción de los AINE, como ya se ha comentado, es mediante la inhibición de los enzimas COX, bien sea COX-1, que está relacionada con la reparación de la mucosa gástrica, o COX-2, que es la que se libera en procesos inflamatorios. Sin embargo, parece que en la mucosa gástrica también existe un mecanismo protector mediado por el óxido nítrico (ON) que estabiliza la barrera defensiva gástrica y estimula los procesos reparadores de la mucosa<sup>15</sup>. La arginina es el precursor fisiológico del ON, ya que actúa como sustrato de los enzimas sintetizadores de ON<sup>23</sup> y favorece la reparación de la mucosa gástrica<sup>15</sup>. Por otra parte, la generación de ON contribuye a potenciar los efectos antiinflamatorios de ibuprofeno-arginina<sup>23</sup>. Además de facilitar la rapidez de acción de ibuprofeno sin alterar las propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias de este<sup>15</sup>, la unión de ibuprofeno-arginina mejora el perfil de seguridad de ibuprofeno, principalmente a nivel gastrointestinal<sup>24</sup>. En este sentido, un estudio que comparó la tolerabilidad gastrointestinal de ibuprofeno, paracetamol y ácido acetil salicílico a dosis elevadas (1.200 mg de ibuprofeno y 3.000 mg de paracetamol y ácido acetil salicílico diarios) administrados durante siete días demostró que el ibuprofeno presentaba el mejor perfil de seguridad gastrointestinal<sup>25</sup>.

## CONCLUSIÓN

El dolor orofacial está provocado principalmente por estructuras dentarias, periodontales y mucosas de la cavidad oral, siendo la mayoría de los casos de carácter agudo. Los AINE forman parte del tratamiento sintomático del dolor de carácter leve-moderado, habiendo demostrado su eficacia. Entre estos, el más utilizado por los odontólogos es el ibuprofeno. La asociación de ibuprofeno con arginina mejora la rapidez de acción analgésica respecto al ibuprofeno solo, manteniendo la actividad antiinflamatoria y antipirética.

La arginina, además, favorece la síntesis de ON, que es un protector gástrico, reduciendo la toxicidad gastrointestinal de ibuprofeno. La eficacia y la seguridad de la asociación de ibuprofeno-arginina se ha demostrado en los estudios clínicos publicados, así como en la experiencia habitual de los prescriptores.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a Zambón por haber facilitado la realización de los ensayos clínicos que han sido objeto de esta revisión.

## BIBLIOGRAFÍA

- Migueláñez Medrán BC, Goicoechea García C, López Sánchez A, Martínez García MA. Dolor orofacial en la clínica odontológica. *Rev Soc Esp Dolor*. 2019;26(4):233-42.
- Häggman-Henrikson B, Lobbezoo F, Durham J, Peck C, List T. The voice of the patient in orofacial pain management. *J Evid Based Dent Pract*. 2022;22(1S):101648.
- Badel T, Zadavec D, Bašić Kes V, Smoljan M, Kocijan Lovko S, Zavoreo I, et al. Orofacial pain - diagnostic and therapeutic challenges. *Acta Clin Croat*. 2019;58(Suppl 1):82-9.
- Häggman-Henrikson B, Liv P, Ilgunas A, Visscher CM, Lobbezoo F, Durham J, et al. Increasing gender differences in the prevalence and chronification of orofacial pain in the population. *Pain*. 2020;161(8):1768-75.
- Valesan LF, Da-Cas CD, Réus JC, Denardin ACS, Garanhani RR, Bonotto D, et al. Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021;25(2):441-53.
- Nevot-González MC, Muñoz-Bollas V. Ibuprofeno-arginina en el abordaje del dolor odontológico. *Rev Esp Ortod*. 2019;49(2):90-5.
- Nevot-González MC. Estrategias farmacológicas en el dolor de origen dental (con especial énfasis en AINE e ibuprofeno arginina). *Rev Esp Ortod*. 2021;51:14-8.
- Castano Urrego J, Rendón Montoya A. Importancia de la prescripción de AINES en odontología [Internet]. Universidad CES, Repositorio Digital Institucional; 2019 [consultado: marzo 2021]. Disponible en <https://repository.ces.edu.co/bitstream/handle/10946/4516/Importancia%20Prescripci%C3%B3n%20AINES.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Kim SJ, Seo JT. Selection of analgesics for the management of acute and postoperative dental pain: a mini-review. *J Periodontol Implant Sci*. 2020;50(2):68-73.
- Fraile Fernández I. Uso de AINE y Recomendaciones de la AEMPS [tesis de Grado en Internet]. [Sevilla, España]: Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla; 2016. Disponible en <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/65120/FRAILE%20FERNANDEZ,%20IRENE.pdf>
- Long H, Wang Y, Jian F, Liao LN, Yang X, Lai WL. Current advances in orthodontic pain. *Int J Oral Sci*. 2016;8(2):67-75.
- Ramos EU, Benetti LP, Oliveira JCS, Bassi APF. Single-dose ibuprofen-arginine as a preventive for pain, edema, and trismus after impacted lower third molar surgery: A randomized split-mouth clinical trial. *Eur J Dent*. 2021 Dec 22. doi: 10.1055/s-0041-1735910. Online ahead of print.
- Shin D, Lee SJ, Ha YM, Choi YS, Kim JW, Park SR, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation according to absorption differences in three formulations of ibuprofen. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:135-41.
- Cattaneo D, Clementi E. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen arginine. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5(4):239-45.
- Novalbos Reina J, Abad Santos F. La arginina mejora la eficacia y seguridad del ibuprofeno. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2006;4(1):23-34.
- Modaresi J, Dianat O, Mozayeni MA. The efficacy comparison of ibuprofen, acetaminophen-codeine, and placebo premedication therapy on the depth of anesthesia during treatment of inflamed teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102(3):399-403.
- Parirokh M, Ashouri R, Rekabi AR, Nakhaee N, Pardakhti A, Askarifard S, et al. The effect of premedication with ibuprofen and indomethacin on the success of inferior alveolar nerve block for teeth with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2010;36(9):1450-4.
- Pozzi A, Gallelli L. Pain management for dentists: the role of ibuprofen. *Ann Stomatol (Roma)*. 2011;2(3-4 Suppl):3-24.
- Mickel AK, Wright AP, Chogle S, Jones JJ, Kantorovich I, Curd F. An analysis of current analgesic preferences for endodontic pain management. *J Endod*. 2006;32(12):1146-54.
- Lau SL, Chow RL, Yeung RW, Samman N. Pre-emptive ibuprofen arginate in third molar surgery: a double-blind randomized controlled crossover clinical trial. *Aust Dent J*. 2009;54(4):355-60.
- Moore AR, Derry S, Straube S, Ireson-Paine J, Wiffen PJ. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain*. 2014;155(1):14-21.
- De Miguel Rivero C, García Araujo C, Mella Sousa M, et al. Comparative efficacy of oral ibuprofen-arginine, intramuscular magnesian dipyrone and placebo in patients with postoperative pain following total hip replacement. *Clin Drug Invest*. 1997;14:276-285. doi: 10.2165/00044011-199714040-00005
- De Palma C, Di Paola R, Perrotta C, Mazzon E, Cattaneo D, Trabucchi E, et al. Ibuprofen-arginine generates nitric oxide and has enhanced anti-inflammatory effects. *Pharmacol Res*. 2009;60(4):221-8.
- Gallego-Sandín S, Novalbos J, Rosado A, Gisbert JP, Gálvez-Múgica MA, García AG, et al. Effect of ibuprofen on cyclooxygenase and nitric oxide synthase of gastric mucosa: correlation with endoscopic lesions and adverse reactions. *Dig Dis Sci*. 2004;49(9):1538-44.
- Rampal P, Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, et al. Gastrointestinal tolerability of ibuprofen compared with paracetamol and aspirin at over-the-counter doses. *J Int Med Res*. 2002;30(3):301-8.