

# Avances en anestesia local y su utilidad en el ámbito de la odontología militar: Mesilato de fentolamina

Rodríguez Cagiao G.<sup>1</sup>

*Sanid. mil. 2019; 75 (2): 87-93, ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir el mecanismo de acción del mesilato de fentolamina (MF), que es un producto poco conocido en España, capaz de revertir el efecto de los anestésicos locales empleados en odontología, enumerar sus indicaciones y analizar su efectividad y seguridad. **Fuentes de datos:** se ha realizado una revisión bibliográfica en las principales bases de datos médicas así como en buscadores genéricos. **Selección de estudios:** Se ha seleccionado los estudios clínicos, llevados a cabo desde su aprobación como medicamento de uso en el campo odontológico, que han sido realizados en los países donde se comercializa con la misma formulación que en España. **Recopilación de datos:** Se han obtenido datos sobre el tiempo medio de reducción del efecto anestésico y sobre la incidencia de efectos adversos. **Síntesis de datos:** Todos los estudios muestran una eficacia y presencia de reacciones adversas similares, en relación con la administración del MF y de un placebo, independientemente de la forma en que se ha llevado el estudio. **Discusión:** El uso del MF en la actuación clínica diaria, debe ser una decisión del profesional basada en la evidencia científica y en el coste-beneficio de su administración, debiendo seleccionar que pacientes son susceptibles de su administración. **Conclusiones:** El MF es un medicamento eficaz y seguro en la reducción del efecto anestésico y con indicaciones tanto en el ámbito de la odontología civil como militar.

**PALABRAS CLAVE:** Mesilato de fentolamina, Anestesia local, Odontología, Militar, Eficacia, Reacción adversa, Usos terapéuticos.

## New advances in local anesthetics and their applications in military dentistry: Phentolamine Mesylate

**SUMMARY.** Objective: Describing the mechanism of action of the Phentolamine Mesylate (PM), which is not a so well known product in Spain, capable of reversing the effect of local anesthetics used in dentistry, highlighting its indications and analyzing its effectiveness and safety. Data sources: A literature review has been carried out in the main medical databases as well as in generic search engines. Selection of studies: Clinical studies have been selected, carried out since its approval as a medicine for use in the dental field, which have been tested in the countries where it is marketed with the same formula as in Spain. Data collection: Data was obtained on the average time of reduction of the anesthetic effect and on the incidence of adverse reactions. Data synthesis: All studies show an efficacy and presence of similar adverse reactions, related to the administration of PM and of a placebo, regardless of the way in which the study was conducted. Discussion: The use of the PM in the daily practice, should be a decision that must be taken by the professional based on the scientific evidence and the cost-benefit of its administration, having to select which patients are susceptible to its administration. Conclusions: PM is an effective and safe medicine in the reduction of the anesthetic effect and with indications both in the field of civil and as in military dentistry.

**KEYWORDS:** Phentolamine Mesylate, Local anesthesia, Dentistry, Military, Efficacy, Adverse reactions, Therapeutic uses.

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La aparición de nuevos fármacos de utilidad en odontología y si deben introducirse en la práctica clínica, debe surgir del análisis de la literatura existente, con el fin de reconocer sus indicaciones y limitaciones. En el campo de la anestesia local en odontología, se ha introducido recientemente, en el mercado español, el Mesilato de fentolamina (MF), como agente reversor del efecto anestésico.

El objetivo del presente artículo es contrastar las indicaciones del MF y determinar si es un producto útil, eficaz y seguro en el ámbito de la odontología general y su posible uso en el ámbito militar, en base a los estudios existentes.

Se han comparado los resultados que los estudios arrojan sobre su eficacia y seguridad y se ha emitido un juicio crítico, sobre su empleo en el ámbito militar basado en las características propias donde se desarrolla la odontología militar. El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses acerca de la publicación de este artículo

<sup>1</sup>Cte. Odontólogo. Academia Central de la Defensa. Escuela Militar de Sanidad. Dpto. de Odontología. Madrid. España.

**Dirección para correspondencia:** Academia Central de la Defensa, Escuela Militar de Sanidad. Camino de Ingenieros nº6. 28047 Madrid. grodcag@et.mde.es, gcagiao@hotmail.com.

Recibido: 7 de noviembre de 2018  
Aceptado: 23 de enero de 2019

doi: 10.4321/S1887-85712019000100005

## ¿Qué es el Mesilato de fentolamina?

La mayoría de los anestésicos locales de uso dental (AL)<sup>1</sup> comercializados en España, cuentan con la adición de vasoconstrictores con el fin de aumentar la duración del efecto del AL y proporcionar un período más prolongado de control del dolor. La

**Tabla 1.** MF vs. Inyección placebo. Vuelta de la sensación a la normalidad.

	Maxilar superior		Mandíbula	
	OraVerse®	Placebo	OraVerse®	Placebo
<i>Sensación normal en el labio (%)</i>				
Tras 30 minutos	26.70	1.70	17.20	0.80
Tras 60 minutos	59.20	11.70	41	7.40
Tras 90 minutos	75	25	70.50	13.10
<i>Tiempo medio de recuperación (minutos)</i>				
Labios	50	132.5	70	155
Lengua			60	125

epinefrina disminuye la absorción vascular y reduce la concentración sanguínea del AL, lo que permite una mayor disponibilidad de moléculas de AL en la membrana nerviosa, lo que da como resultado un aumento en la profundidad y duración del bloqueo del AL. La adición de la epinefrina también activa mecanismos analgésicos endógenos a través de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos que da como resultado una mayor intensidad de la acción analgésica.

El mesilato de fentolamina (MF) es una imidazolina<sup>2,3</sup> (Figura 1), que se comporta como antagonista  $\alpha$ -adrenérgico, no selectivo y competitivo. Su uso fue inicialmente aprobado por la FDA en 1952 para el control de las crisis hipertensivas de los pacientes con feocromocitoma. También se ha utilizado en tratamiento de la disfunción eréctil y para el tratamiento local de la necrosis secundaria a la extravasación de un alfaadrenérgico.

El efecto primario del MF es la vasodilatación. Después de la administración de anestésico local con vasoconstrictor, una inyección posterior de MF en la misma localización facilita la redistribución del anestésico local lejos del lugar de la inyección, lo que conlleva una recuperación más rápida de la sensibilidad intraoral y perioral.

### Farmacocinética

Las resultados farmacocinéticos del MF después de su inyección intraoral<sup>4</sup>:

- Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ). Tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima del fármaco en la sangre después de su administración por una vía extravascular. Corto, entre 11-15 minutos después de la inyección.
- Tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ). Tiempo necesario para eliminar 50 % del fármaco del organismo. Tiempo que tarda la concentración plasmática del fármaco en reducirse a la mitad de sus niveles iniciales. Breve, entre 2 y 3 horas.
- Concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ). Representa la concentración plasmática máxima alcanzada luego de la administración extravascular de un fármaco y está relacionada con la cantidad de fármaco absorbida. Es proporcional a la dosis.
- Aclaramiento. Medida de la velocidad de eliminación de un fármaco del organismo, traducida como proporción de su volumen de distribución teórico. Se expresa en unidades de capacidad por unidades de tiempo. Rápido entre 160 y 200 L/h.
- Volumen aparente de distribución ( $V_d$ ). Volumen que ocuparía el fármaco en el organismo si en todos los órganos o compartimentos existiera la misma concentración que en san-

gre. Se concibe como el volumen de fluido al cual accede un fármaco, si se tiene en cuenta la cantidad de medicamento en el organismo (dosis) y la concentración medida en el plasma a tiempo 0, es decir, es el reparto del medicamento en un conjunto de tejidos y órganos para ejercer su efecto terapéutico. Se expresa en litros o L/kg de peso. Entre 470 y 500 L.

- Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC). Parámetro que refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica. Constituye la medida más importante de la biodisponibilidad y relaciona las variaciones de la concentración plasmática de un fármaco en función del tiempo. Expresa muy bien la cinética de absorción y cuantitativamente engloba los términos de velocidad de absorción y cantidad de fármaco que llega a la sangre. Es proporcional a la dosis.

El mismo estudio de Moore<sup>4</sup>, comparo el resultado de la administración intraoral con la intravenosa, obteniendo unos valores farmacocinéticos similares, de lo que se infiere que el MF parece ser completamente biodisponible después de la inyección intraoral.

También se observó un segundo pico en la curva de concentración de lidocaína después de la administración del MF. Este pico secundario da lugar a un aparente retraso en el  $T_{m\acute{a}x}$  de la lidocaína, desde un valor medio de 28 minutos hasta un valor medio de 43 minutos después de la administración de fentolamina. Este hallazgo, apoya la hipótesis de que el MF acelera la recuperación de la anestesia local oral, mediante la inversión de las propiedades vasoconstrictoras de la adrenalina, permitiendo una rápida eliminación de lidocaína de los tejidos orales hacia la circulación sistémica.

Además de su acción primaria como vasodilatador, la acción como inhibidor competitivo de la epinefrina bloqueando los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos produce relajación de la musculatura lisa. Esta relajación aumenta el flujo sanguíneo que conduce a una absorción sistémica más rápida de la anestesia local.<sup>5</sup>

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### Fuentes utilizadas

Se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura existente, consultando las principales bases de datos como Pubmed y Medline así como buscadores genéricos tipo google. La

búsqueda tuvo lugar durante el mes de noviembre del año 2017 y las palabras claves usadas en la búsqueda fueron los términos: mesilato de fentolamina, anestesia, dental, OraVerse.

### Estudios seleccionados

Como criterio de exclusión, solo se han tenido en cuenta los estudios realizados en humanos llevados a cabo en los países donde se comercializa el MF, con la misma formulación que en España y se eliminaron los artículos repetidos o publicados parcialmente con anterioridad por el mismo autor. Se obtuvieron un total de 22 artículos que cumplían los criterios de selección.

Asimismo, se han tenido en cuenta diversos artículos y otra documentación clínica, que aportan datos sobre la farmacocinética del MF y su forma de dispensación en España, con el fin de comprender su mecanismo de acción.

## RESULTADOS

### Estudios sobre su efectividad y seguridad

Desde su lanzamiento para uso dental se han publicado numerosos estudios evaluando la eficacia en la acción reversora del efecto de los anestésicos locales, así como evaluando la aparición de efectos adversos, tanto locales como sistémicos, tras la administración del MF.

Tavares et al.<sup>6</sup> en año 2008 publican un estudio sobre 152 niños, entre los 4 y los 11 años, a los que se les administró entre 0,2 y 0,4 mg de MF (dependiendo del peso del paciente). Registraron la aparición y la severidad de efectos adversos (dolor abdominal, náuseas, dolor facial, dolor en el lugar de inyección, dolor post-tratamiento, cefalea,...) mediante la escala de dolor de Wong-Baker<sup>7,8</sup>. Se observaron también registros de signos vitales y la necesidad de analgésicos tras el tratamiento. El segundo objetivo del estudio fue determinar si el MF aceleraba el retorno de la sensibilidad de los tejidos blandos, a través de la palpación estandarizada de los labios y la lengua tras la administración de lidocaína.

Los resultados en cuanto a seguridad y tolerancia, no evidenciaron ningún efecto del MF en los signos vitales, si bien 35 pacientes de los 152, tuvieron algún tipo de efecto adverso leve, todos ellos resueltos en las 48 horas siguientes, siendo el más frecuente, el dolor en el área de inyección. La cantidad de niños que necesitaron analgésicos para controlar dolor intraoral fue baja en ambos grupos y los datos mostraron que la inyección del MF no se asoció con un aumento del dolor intraoral respecto al grupo control.

En el labio, los individuos tratados con MF tardaron unos 60 minutos en recuperar la sensibilidad normal, frente a los 135 minutos de media que tardaron los del grupo "falsa inyección", lo que supone una reducción del 55,6% del tiempo medio de recuperación.

En la lengua también se obtuvo una reducción en el tiempo medio de recuperación de sensibilidad de un 60% en el grupo del MF, respecto al grupo control.

Hersh et al.<sup>9</sup> en 2008 llevaron a cabo un estudio clínico de fase 3, en el que participaron 18 centros distintos, con el objetivo

**Tabla 2.** Dosis recomendadas según edad/peso.

Edad (años)	Peso (Kg)	Cantidad máxima de OraVerse®
6-11	15-30	½ cartucho
6-11	> 30	1 cartucho
≥ 12	> 30	2 cartuchos

de evaluar la respuesta ante la administración del MF a pacientes adolescentes a partir de los de 12 años de edad y adultos. En el estudio los sujetos recibieron la administración de un anestésico local con vasoconstrictor para la realización de un procedimiento restaurador o de mantenimiento periodontal. El objetivo principal era medir el tiempo requerido para que la sensación de labio y la lengua regresará a la normalidad, según lo medido por los propios pacientes, para lo cual se les instruye convenientemente. También se tuvieron en cuenta otras variables como la percepción de los pacientes de la función alterada, sensación y apariencia y su función real (sonreír, hablar, beber y babeo), las cuales sería evaluadas tanto por el paciente como por un observador.

El procedimiento dental debía completarse tras 60 minutos de la inyección de anestésico local, y el labio del paciente tenía que ser todavía insensible en ese momento, de lo contrario, él paciente era excluido del estudio.

En total se incluyeron a 244 pacientes aleatorizados en el estudio mandibular de los cuales, 194 informaron que sus lenguas también estaban entumecidas en ese momento. El estudio maxilar incluyó a 240 pacientes. Los pacientes en primer lugar fueron aleatorizados para recibir 1 de los 4 anestésicos locales disponibles en Estados Unidos, lidocaína al 2% con epinefrina (1:100.000), mepivacaína al 2% con levonordefrina (1: 20.000), articaína al 4% con epinefrina (1:100.000) o prilocaína al 4% con epinefrina (1: 200.000) en una proporción de 6:1:1:1.

Al final del procedimiento dental, los pacientes eran aleatorizados de nuevo, para recibir el MF o un control en una proporción de 1:1. El estudio se diseñó a doble ciego, donde tanto el paciente como el investigador desconocían que se administraba. El MF era administrado siguiendo la misma técnica que el procedimiento anestésico, recibiendo los pacientes una dosis de 0.4 mg o 0,8 mg de MF. El control consistió en una inyección simulada, donde no se retiraba el protector plástico de la aguja a la vez que en la jeringa contenía un carpule vacío que permitía el desarrollo del mecanismo de la jeringa, pero sin que penetrara en los tejidos blandos, permitiendo una comparación ciega entre la administración del anestésico local y el MF y dolor en el sitio de la inyección.

Después de recibir la inyección del MF o la simulada, los pacientes eran observados durante 5 horas para recolectar datos sobre eficacia y seguridad y luego eran monitoreados hasta las 48 horas.

El procedimiento para evaluar la sensación labial y lingual involucraba un toque ligero de los tejidos blandos cada 5 minutos, mediante dedo el índice o medio, debiendo calificar el lado inyectado como sensación normal, hormigueo o entumecimiento, pudiendo tocar el lado no inyectado como comparación.

En Arcada superior el tiempo medio para la recuperación la sensación de normalidad en el labio fue de 50 minutos para los pacientes con MF y 132.5 minutos para los pacientes con placebo, representando un reducción en la anestesia del labio superior de 82.5 minutos.

En mandíbula el tiempo medio para la recuperación de la sensación de normalidad el labio inferior fue de 70 minutos para los pacientes con MF y 155 minutos para los pacientes con placebo, lo que representa una reducción en los tiempos de duración del efecto anestésico de 85.

El tiempo medio para el retorno de la sensación normal en la lengua fue 60 minutos con el MF y 125 minutos para los pacientes con tratamiento simulado, lo que representa una reducción del tiempo de recuperación de 65 minutos. Todas estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ). Tabla 1.

No se encontraron diferencias significativas en la aparición de efectos adversos como el dolor en el lugar de la inyección entre el grupo con MF y el grupo con la inyección simulada.

Laviola et al.<sup>10</sup> 2008 estudiaron tanto la eficacia como los cambios en la función cardiovascular, especialmente la hipotensión y/o taquicardia producida tras las inyección del MF. Se estudiaron un total de 152 niños, entre los 4 y los 11 años de edad, quienes fueron anestesiados con lidocaína al 2% más 1:100.000 de epinefrina, con el objeto de realizar un tratamiento restaurador o de mantenimiento periodontal. Tras la realización del procedimiento a 96 niños se les administró MF y a 56 únicamente se les simuló su administración.

No encontraron diferencias en las medidas de la presión arterial sistólica (sentada o de pie), ni en la presión arterial diastólica o en la frecuencia cardíaca durante el periodo de monitorización, entre el grupo del MF y el grupo de inyección simulada. Tan solo 2 de los niños (2,1%) en el grupo del MF y 1 de los niños (1,8%) en el grupo de simulación, tuvieron una caída transitoria de la presión arterial sistólica o diastólica de más de 20 mm. La explicación que dan los autores, es que la cantidad de MF empleado para la reversión anestésica local es entre 6 y 12 veces menor que la empleada para la reducción de la presión sanguínea cuando es usado específicamente para tal cometido.

En cuanto a la eficacia, el MF aceleró la recuperación de la sensación normal del labio, obteniendo una recuperación media de la sensación anestésica, combinando los resultados de ambos maxilares, de un 56 por ciento más rápida, sin que fueran capaces de discriminar el dolor experimentado tras las inyecciones de MF respecto de las inyecciones simuladas, midiendo sus respuestas según la escala del dolor Wong- Baker<sup>6,7</sup>.

Yagieala<sup>11</sup> en el 2011 llevó a cabo un ensayo clínico tanto en adultos como niños mayores de 6 años, inyectando dosis entre 0,2-0,8 mg de MF. Los resultados continúan la línea de resultados obtenidos en los estudios previos, mostrando una diferencia significativa en la velocidad de pérdida de la sensación anestésica en comparación con el grupo control.

#### **Mesilato de fentolamina relación profesional/paciente**

Saunders et al.<sup>12</sup> en 2011 modifican el enfoque utilizado hasta ahora, reclutan a 51 odontólogos, a los que les suministra MF en cantidad suficiente para tratar a 10 de sus pacientes, en su propio centro, con el MF en su presentación comercial OraVerse® en forma de carpules. El fin del estudio es investigar el patrón de uso en clínica y evaluar tanto el grado de satisfacción con el producto tanto por parte del dentista como del paciente. La obtención de los datos se realizó, al finalizar la intervención clínica, mediante un cuestionario de evaluación que constaba de 26 ítems.

Se obtuvieron datos sobre 390 pacientes, de edades comprendidas entre los 4 y 90 años de edad, a los que se realizaron un total de 394 procedimientos dentales, de los cuales el 57% fue en maxilar inferior y el 43% en el maxilar superior. Los AL más utilizados fueron la lidocaína con epinefrina (66,4%) y la articaína con epinefrina (23,6%). En el 81,5% de los casos, el MF se administró tras la realización de obturaciones. La cantidad de MF administrado fue de medio carpule al 11,8% de los pacientes, 1 carpule al 76,7% de los pacientes y 2 carpules al 10,3% de los pacientes. Se notificaron un total de 19 reacciones adversas en el lugar de la inyección, lo que suponen el 4,9% de las administraciones. Los tiempos medios para volver a la normalidad después de la inyección fueron 60 minutos para la sensación labial, 57,5 minutos para la sensación de la lengua y 60 minutos para la función oral.

En cuanto a los resultados y la valoración percibida por los pacientes, el 92% informaron de una reducción de la duración de la sensación de entumecimiento oral, el 84% refirieron una mejora en la experiencia dental, el 83% manifestó que les recomendaría el MF a otros pacientes y el 79% dijo que optaría por el MF en el futuro.

Por su parte entre los odontólogos implicados en el estudio, el 86% informaron que la medicación atendía a una necesidad existente en los pacientes de sus clínicas, para el 82% cumplía con las expectativas que tenía del producto y el 55% identificó el MF como un elemento diferenciador de su clínica respecto a otras.

#### **Mesilato de fentolamina y endodoncia**

Fowler<sup>13</sup> en el año 2011, evaluó la reversión del efecto anestésico en los tejidos blandos utilizando MF en pacientes que precisaban tratamiento endodóntico en dientes asintomáticos. Diseñó un estudio prospectivo, aleatorizado y a simple ciego en el que 85 sujetos adultos recibieron una inyección con MF o una inyección simulada al final de la cita del tratamiento endodóntico. Monitorizaron el efecto anestésico en los tejidos blandos cada 15 minutos durante 5 horas. Los pacientes asimismo, calibraron el dolor postoperatorio en el sitio de inyección y el dolor en el diente endodonciado, empleando el sistema de puntuación analógica visual de Heft-Parker<sup>14</sup>, asignando un valor cada 30 minutos durante las primeras 2 horas postoperatorias y un valor cada hora durante las 3 horas siguientes.

El estudio muestra una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de regreso a la sensación normal en labio superior, mejilla y labio inferior. Los sujetos que recibieron el MF experimentaron una disminución de 88 minutos en el tiempo para regresar a la sensación normal en el labio superior y mejilla y una disminución de 47 minutos en el labio inferior.

EL dolor postoperatorio en el lugar de la inyección tras administración de MF no fue significativamente mayor que con la administración de la inyección simulada, siendo las complicaciones postoperatorias mínimas, sin que se notificaran reacciones adversas clínicamente significativas.

La recomendación del estudio fue que la administración del MF sería beneficiosa en aquellos pacientes endodónticos asintomáticos, que quisieran experimentar una función y una sensación de tejido blando de regreso a la normalidad más rápida, una vez terminada la endodoncia.

Elmore et al<sup>15</sup> en el 2013 desde un enfoque endodóntico, se centran en medir la respuesta pulpar. Diseñaron un estudio prospectivo, aleatorizado a simple ciego para evaluar la reversión de la anestesia pulpar y de los tejidos blandos cuando se administró MF, encontrando una reducción significativa la duración de la anestesia pulpar y de los tejidos blandos, cuando se administró a los 30 o a los 60 minutos después de la aplicación de la anestesia troncular del nervio dentario inferior.

Un total de 90 individuos adultos fueron divididos en 2 grupos, los cuales recibieron 2 series de inyecciones con bloqueo del dentario inferior, seguido de una inyección de MF a los 30 minutos y una inyección simulada a los 60 minutos uno de los grupos mientras que al otro se le administraba una inyección simulada a los 30 minutos y una inyección de MF administrada a los 60 minutos. Los autores emplearon un pulpómetro para valorar la respuesta pulpar en molares, premolares e incisivos comprobándolo en ciclos de 4 minutos durante 120 minutos. También se controló la anestesia de los tejidos blandos de labio y lengua.

Los resultados obtenidos, fueron una reducción de la duración de la anestesia pulpar y de los tejidos blandos, tanto en la administración del MF a los 30 como a los 60 minutos del bloqueo del dentario inferior, recomendando su administración al final de la cita dental.

### Mesilato de Fentalomina e implantología

Froum et al<sup>16</sup> en presentaron un método para la detección temprana de la parestesia, inducida tras la colocación de implantes en sectores posteriores del maxilar inferior, proponiendo el uso del MF para la detección temprana del daño nervioso. Consideran la detección temprana como un factor favorable para el tratamiento y evolución de la lesión nerviosa producida y la sintomatología asociada.

### Últimos estudios sobre seguridad y eficacia del Mesilato de fentolamina

Hersh et al<sup>17</sup> en Febrero del año 2017 presentaron los resultados 2 estudios en fase 4 distintos, en los que siguiendo una metodología aleatoria a doble ciego, en uno de los estudios se evaluaba la seguridad en niños de 2 a 5 años y en el otro la eficacia en niños de 4 a 5 años, del MF en la aceleración de la recuperación de anestesia de tejidos blandos, tras la inyección de lidocaína al 2 por ciento más 1: 100.000 de epinefrina.

En el primero de ellos, 150 pacientes pediátricos dentales se sometieron a procedimientos rutinarios restauradores con lidocaína, ajustando la dosis al peso corporal, tras lo que se administró MF o una inyección simulada, en proporción de 2 a 1. En todos los sujetos del estudio se monitorizó la seguridad del MF y en los niños de 4 a 5 años también se monitorizó la eficacia durante un período de evaluación de 2 horas.

En cuanto a la seguridad del MF los autores no encontraron diferencias significativas en los eventos adversos entre las inyecciones de MF y las inyecciones simuladas, ni se asoció con lesiones nerviosas, aumento del uso de analgésicos. El único hallazgo fuera de la normalidad, se asoció con una disminución transitoria de la presión arterial en algunos niños.

En cuanto a la eficacia del MF en los niños de 4 y 5 años indujo una recuperación más rápida de la anestesia labial en 48 minutos, siendo estadísticamente significativa comparada con las inyecciones simuladas.

Sobre la base de los resultados de este estudio, los autores extraen la conclusión de que el MF parece seguro en pacientes de 3 a 5 años de edad y es eficaz en el retorno de la sensación labial en niños de 4 a 5 años tras la realización de procedimientos restauradores.

Daubländer<sup>18</sup> et al en 2017 publicaron los resultados de 2 estudios distintos, obteniendo unos resultados en la reducción del tiempo de recuperación de la sensación y función normal tras inyección con MF de 70 y 79 minutos de media. En cuanto a su seguridad, el número de incidencias observadas de efectos adversos tras el tratamiento con MF fue de 8,4% en uno de los estudios y del 9,7% en el otro, sin que se produjeron alteraciones graves.

Los autores llegan a la conclusión, a raíz de los resultados, que el MF presenta una la efectividad, seguridad y tolerabilidad que permite su administración en todos aquellos pacientes que vayan a recibir un tratamiento dental rutinario.

### Relación coste-beneficio

En Julio de 2016, Verma et al<sup>19</sup> publicaron un estudio donde se analizaba el coste/beneficio del MF en la reducción de la sensación anestésica, en base al análisis de los resultados obtenidos en varios de los estudios anteriormente citados. Sólo consideraron los costes directos del AL y del MF, sin incluir otros costes indirectos, como la administración y la preparación de los fármacos.

Los resultados obtenidos, teniendo en cuenta el precio del OraVerse<sup>®</sup> en Estados Unidos en el año 2011, actualizado al IPC del años 2016 (21,87\$ carpule), establecieron un coste adicional por minuto extra de reversión del efecto del AL en 0.38\$ para el labio superior, 0.45\$ para la lengua y 0.29\$ para el labio inferior, en comparación con la inyección simulada. Los autores concluyen que el MF es un fármaco rentable desde un punto de vista coste-efectividad, para la reversión de la anestesia residual de los tejidos blandos, tras la realización de procedimientos dentales no quirúrgicos.

No se disponen de estudios de este tipo relacionados con su uso clínico en España, ni tampoco estudios expresados en Euros.

### EL Mesilato de Fentolamina en España, OraVerse<sup>®</sup>

El MF se comercializa en España bajo el nombre comercial de OraVerse<sup>20,21</sup>, siendo el mismo producto que el usado en Estados Unidos, Reino Unido, Alemania y Francia. Figura 2.

### Presentación clínica

La presentación clínica es en forma de carpules inyectables de 1,7 ml, cada cual contiene 400.000 microgramos de MF (Figura 1). La solución inyectable es trasparente, incolora, isotónica, sin conservantes y con un pH que se encuentra entre 3,5 y 4,5.

Para su administración puede emplearse la misma jeringa y aguja que para el procedimiento anestésico previo, aplicándolo

en el mismo lugar y con la misma técnica (infiltración o bloqueo nervioso) que se utilizó para la administración del AL. Los envases deben conservarse a una temperatura ambiente, sin que sobrepase los 25 grados centígrados.

### **Indicaciones**

Según el prospecto está indicado su uso en adultos, incluyendo mayores de 65 años, y niños a partir de los 6 años siempre que tengan un peso mínimo de 15Kg.

Se propone su uso de forma preferente en pacientes con afecciones médicas como los diabéticos que requieren un estricto cumplimiento de los regímenes de alimentación<sup>22</sup> y en pacientes pediátricos y geriátricos con alto riesgo de producirse lesiones autoinfligidas<sup>23</sup>.

La dosis recomendada guarda relación con el número de carpules de AL utilizados previamente, siguiendo una proporción de 1:1, hasta una dosis máxima de 2 carpules. Si bien en niños menores de 12 años establece la proporción teniendo en cuenta el peso Tabla 2.

No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia ya que el MF está clasificado por la FDA como un medicamento de categoría "C" en embarazadas (Efectos fetales adversos en animales) y como fármaco de "seguridad desconocida" para el lactante.

Asimismo el prospecto recomienda prestar atención a su uso en pacientes con antecedentes de haber padecido problemas de corazón, hemorrágicos o hepáticos.

Los posibles efectos adversos de los que advierte el prospecto son:

1. Frecuentes (pueden afectar hasta uno de cada 10 pacientes):

- Dolor en el lugar de inyección.
- Dolor en el lugar del procedimiento dental.
- Dolor en la boca.
- Bradicardia.
- Aumento del ritmo cardíaco.
- Dolor de cabeza.
- Aumento de la presión arterial.

2. Poco frecuentes (pueden afectar hasta uno de cada 100 pacientes)

- Parestesias. Los pocos casos notificados fueron leves y transitorios y se resolvieron durante el período de observación de 48 horas
- Dolor abdominal, diarrea, náuseas.
- Dolor en la zona mandibular.
- Hinchazón de la cara.
- Picor.
- Reacción en el lugar de inyección, sensibilidad.

### **Sobredosis por MF**

#### Síntomas:

La sobredosis por administración parenteral de MF se caracteriza principalmente por alteraciones cardiovasculares

como la hipotensión arterial, taquicardia refleja, estimulación cardíaca, arritmia, aumento de la capacidad venosa sistémica y, posiblemente shock. Estos efectos podrían ir acompañados de hipoglucemia, cefalea, hiperexcitabilidad, trastornos de la visión, sudoración, aumento de la motilidad gástrica, vómitos y diarrea.

#### Tratamiento:

No existe un antídoto específico, por lo que la actitud debe ser monitorizar al paciente, vigilando los descensos acusados de la presión arterial u otros indicios de trastornos de tipo shock.

### **Utilidad del MF en el ámbito militar**

La atención odontológica en el ámbito militar, tanto en territorio nacional como en Zona de Operaciones (Z.O.), está encaminada y definida<sup>24</sup> a devolver al individuo que requiere la atención especializada al servicio en el menor tiempo posible en unas condiciones óptimas que le permitan desarrollar sus funciones con los estándares de seguridad que requiera su puesto específico, uso que coincide con la indicación que pregonan varios estudios<sup>25,26</sup> con el fin de que los pacientes puedan realizar su trabajo inmediatamente después de recibir el tratamiento dental.

Existen numerosos estudios<sup>27,28,29,30,31</sup> sobre la casuística del tipo de tratamientos que son requeridos en Z.O. en distintos tipos de despliegues tanto terrestres como navales, por parte del personal desplegado, teniendo en común la mayoría de los procedimientos la necesidad de administración de anestesia local. El porcentaje de estas actuaciones sobre el total de las actividades, llevadas a cabo en las unidades dentales desplegadas, varía entre el 48,6% y el 65% si excluimos procedimientos quirúrgicos como las extracciones, que suponen entre el 5,4 y el 20% de las intervenciones, en las cuales puede ser interesante no revertir la sensación anestésica aceleradamente, ya que el dolor postoperatorio es una variable a tener en cuenta en el tiempo de recuperación para el servicio.

Hasta ahora, que no se disponía de un producto como el MF, se ha considerado la realización del procedimiento dental como el paso último de la atención especializada, sin tener en cuenta el tiempo de recuperación de la sensibilidad de los tejidos blandos y las dificultades en la función, sobretodo el habla, posteriores a la administración del anestésico local. En determinados puestos no podremos, considerar que el individuo está preparado para volver al servicio, en plenitud de facultades, hasta volver completamente a la normalidad.

Sería necesario catalogar esos puestos, para establecer los candidatos a recibir el MF tras el tratamiento dental de rutina de forma prioritaria, ya que no en todo el personal es necesario, ni en todos los procedimientos está indicado. Los puestos militares, donde dentro de sus funciones sea necesario impartir o transmitir órdenes e indicaciones de forma verbal, son subsidiarios de recibir el MF, para que no se resienta la cadena de mando y mermen las capacidades operativas. Estos puestos se encuentran a lo largo de toda la estructura de un ejército moderno, desde el Oficial General al mando de una Gran Unidad hasta el soldado operador de radio, ya que es la función y no el empleo militar el que determina la necesidad en la prontitud de recuperar la sensibilidad y la función oral.

## DISCUSIÓN

La decisión de implementar en la práctica clínica el MF debe ser una decisión basada en la evidencia científica, analizando conceptos como su eficacia y seguridad así como el coste-beneficio de su administración.

Tan importante como conocer las características del producto, resulta la selección de los pacientes susceptibles de su administración, dependerá fundamentalmente de 2 aspectos:

El perfil de paciente. Hay que valorar aspectos como la edad, colaboración, estado de salud, nivel socio-económico y aspectos subjetivos del paciente.

El tipo de tratamiento realizado. Se recomienda su uso en aquellos tratamientos en los que no suele haber dolor post-intervención, además se han propuesto usos alternativos en otros tipos de procedimientos.

No existen estudios específicos del uso del MF en personal militar, lo cual sería aconsejable ya que los beneficios que ofrece su uso, podrían redundar en una mejora para el servicio.

## CONCLUSIONES

Del análisis de la literatura existente podemos concluir que:

El MF es eficaz en la reducción del tiempo de vuelta a la normalidad tras la administración del anestésico local en odontología, tanto en la recuperación de la sensación en los tejidos blandos como en la función.

El MF es un medicamento seguro, que no produce dolor en la zona de la inyección ni presencia de mayores que efectos adversos que la administración del anestésico local de forma individual, tanto en niños como en adultos.

Las indicaciones del MF que inicialmente comprendían los tratamientos en la población infantil, se han extendido al paciente adulto y cada vez forma parte de más protocolos clínicos en especialidades como la endodoncia o la implantología.

Las propiedades del MF hacen que sea interesante su uso en el ámbito militar, con el objetivo de devolver al personal al servicio, en el menor tiempo posible, en condiciones seguras y en plenitud de facultades tras el tratamiento dental.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: Review of pharmacological considerations. *Anesth Prog* 2012;59(2):90-101
2. Malamed SF. *Handbook of Local Anesthesia*. 6th ed. C.V.Mosby, St. Louis, MO: 2007;79.
3. Wynn RL. Phentolamine mesylate - an old medical drug becomes a new dental drug. *Gen Dent*. 2009;57:200-2.
4. Moore PA, Hersh EV, Papas AS, et al. Pharmacokinetics of lidocaine with epinephrine following local anesthesia reversal with phentolamine mesylate. *Anesth Prog* 2008;55:40-8.
5. Goswami A, Bora A, Kundu GK, Ghosh S. Reversal of residual soft-tissue anesthesia: A review. *Int J Sci Stud* 2014;2:86-9.
6. Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in pediatric patients. Tavares M, Goodson JM, Studen-Pavlovich D, Yagiela JA, Navalta LA, Rogy S, Rutherford B, Gordon S, Papas AS. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 1095-104
7. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988;14(1):9-17.
8. Wong DL, Baker CM. Smiling faces as anchor for pain intensity scales. *Pain* 2001;89(2-3):295-300.
9. Hersh E, Moore P, Papas A, et al. Reversal of soft tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in adolescents and adults. *J Am Dent Assoc*. 139;1080-1093, 2008
10. Laviola M, McGavin SK, Freer GA, et al. Randomized study of phentolamine mesylate for reversal of local anesthesia. *J Dent Res* 2008;87(7):635-9.
11. Yagiela JA. What's new with phentolamine mesylate: A reversal agent for local anaesthesia? *SAAD Dig* 2011;27:3-7.
12. In-Practice Evaluation of OraVerse for the Reversal of Soft-Tissue Anesthesia After Dental Procedures TR Saunders et al. *Compend Contin Educ Dent* 32 (5), 58-62. 6 2011.
13. Fowler S, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M, Fowler S. Reversal of soft-tissue anesthesia in asymptomatic endodontic patients: a preliminary, prospective, randomized, single-blind study. *J Endod* 2011;37(10):1353-8.
14. Heft, M., Parker, S.R. An experimental basis for revising the graphic rating scale for pain. *Pain*. 1984;19:153-161.
15. Elmore S, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M, Fowler S. Reversal of pulpal and soft tissue anesthesia by using phentolamine: A prospective randomized, singleblind study. *J Endod* 2013;39(4):429-34.
16. Froum SJ, Froum SH, Malamed SF. The use of phentolamine mesylate to evaluate mandibular nerve damage following implant placement. *Compend Contin Educ Dent*. 2010 Sep;31(7):520, 522-8.
17. Phase Four, Randomized, Double-Blinded, Controlled Trial of Phentolamine Mesylate in Two- to Five-year-old Dental Patients Authors: Hersh, Elliot; Lindemeyer, Rochelle; Berg, Joel; Casamassimo, Paul; Chin, Judith; Marberger, Adam; Lin, Brent; Hutcheson, Matthew; Moore, Paul; Group, Pediatric Soft Tissue Anesthesia Recovery Source: *Pediatric Dentistry*, Volume 39, Number 1, January-February 2017, pp. 39-45(7)
18. Effectiveness and safety of phentolamine mesylate in routine dental care. Daubländer, Monika et al. *The Journal of the American Dental Association*, Volume 148, Issue 3, 149 - 156
19. Verma, Ramamoorthi, Morris, Siddiqui, Esfandiari. The Effect of Phentolamine on Reversing Soft Tissue Anesthesia: An Oral Health Technology Assessment Report. *JDR Clinical & Translational Research*. Julio 2016, 178-190.
20. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en [http://www.septodont.es/sites/es/files/2016-11/251\\_ES\\_SmPC\\_OraVerse\\_2015.05.19\\_0\\_0.pdf](http://www.septodont.es/sites/es/files/2016-11/251_ES_SmPC_OraVerse_2015.05.19_0_0.pdf) (último acceso diciembre 2017)
21. Prospecto: información para el usuario. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/74597/74597\\_p.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/74597/74597_p.pdf) (último acceso diciembre 2011).
22. Malamed SF. Phentolamine mesylate for the reversal of residual soft-tissue anesthesia. Febrero, 2009. Disponible en: [https://www.dentalacademyofce.com/courses/2088/PDF/1103cei\\_phentolamine\\_web.pdf](https://www.dentalacademyofce.com/courses/2088/PDF/1103cei_phentolamine_web.pdf). [ultimo acceso diciembre 2017]
23. Goswami A, Bora A, Kundu GK, Ghosh S. Reversal of residual soft-tissue anesthesia: A review. *Int J Sci Stud* 2014;2:86-9.
24. Simecek J. Consensus Statements. *Mil Med* 2008; 173, 1:59. Poner a chisik???? REVISAR
25. Raval R, Kaur J, Kumawat V, Kundu A. Phentolamine mesylate: First ever drug that reverse the adverse of local anesthesia. *J Res Adv Dent* 2015;2:293-8.
26. Goswami A, Bora A, Kundu GK, Ghosh S. "Reversal of Residual Soft-Tissue Anesthesia: A Review". *Int J Sci Stud*. 2014;2(3):86-89.
27. Teweles RB, King JE. Impact of troop dental health on combat readiness. *Mil Med* 1987; 152:223-225
28. Deutsch WM, Simecek JW. Dental emergencies among Marines ashore in Operations Desert Shield/Store. *Mil Med* 1996; 161:620-623.
29. Mombiedro Sandoval R, Llena Puy C. Emergencias orales en los militares españoles desplegados en Bosnia Herzegovina. Incidencias durante 9 semanas (2000-2001). *RCOE* 2007; Vol. 12, N°4, 237-244.
30. Gunepin M, Deache F, Ausset I, Berlizot P, Simecek J. The Rate of dental emergencies in french armed forces. Deployed to Afghanistan. *Mil med* 2011; 176:828-832.
31. Megino Blasco L. Asistencia odontológica a bordo del Buque de Asalto Anfíbio "Galicia" durante la operación de mantenimiento de la paz Atalanta 2015. Incidencias en la primera rotación Sanidad mil. 2016; 73 (1): 9-15, ISSN: 1887-8571.