

ESTUDIO ABIERTO: EFICACIA ANALGÉSICA DEL NAPROXENO SÓDICO Y CELECOXIB EN EL TRATAMIENTO POSQUIRURGICO DE CIRUGIA DE DOS TERCEROS MOLARES INCLUIDOS INTRAÓSEOS INFERIORES O SUPERIORES MESOANGULADOS O DISTOANGULADOS

COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO
COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO

GONZALEZ. O *, OVALLOS. J *

PALENCIA. R **

GONZALEZ. MA ***

IBAÑEZ. M****

RESUMEN

El presente trabajo pretende determinar la comparación de la eficacia analgésica y los efectos adversos entre dos medicamentos uno de la antigua generación de Aines (Naproxeno Sódico) y otro de la nueva generación (Celecoxib) en exodoncias de dos terceros molares incluidos intraóseos superiores o inferiores mesoangulados o distoangulados con dosis proporcionales que sean equivalentes entre sí. El último mostrando menores efectos gastrointestinales según literatura científica. La idea es dar a conocer otras alternativas diferentes al profesional en cuanto a que medicamento seleccionar mirando el factor riesgo-beneficio causado al paciente. El presente estudio se realizó con una población elegible de 10 pacientes sometidos a cirugía de dos terceros molares incluidos intraóseos superiores o inferiores mesoangulados o distoangulados que asistieron a la sala de cirugía sede centro del Colegio Universitario Colombiano; de los cuales a 5 de ellos se les suministró medicamento A (Celecoxib) y a los otros 5 Medicamento B (Naproxeno Sódico)

Palabras claves: Naproxeno Sódico, Celecoxib, Cirugía, Mesoangulados, Distoangulados

INTRODUCCIÓN

Si bien es cierto que se han elaborado estudios en el campo de la salud con relación a los analgésicos, aún no se ha establecido el efecto analgésico y los efectos adversos del NAPROXENO SÓDICO y CELECOXIB, en el trauma postoperatorio de exodoncias de dos Terceros molares incluidos intraóseos. Hoy en día existen variedad de estudios acerca del uso del NAPROXENO

SÓDICO utilizado en procedimientos de odontología, mientras que el CELECOXIB no ha reportado uso alguno en odontología.

Por esta razón se pregunto ¿Cómo es el efecto analgésico y los efectos adversos del NAPROXENO SÓDICO y el CELECOXIB a nivel odontológico, especialmente en los pacientes con trauma posquirúrgico de exodoncia de

* Estudiantes x semestre del CUC

** Asesor científico, OD, magister en Farmacología

*** Asesor Metodológico, OD, Magister en administración de salud

**** Asesor Estadístico, Docente en Estadística

dos terceros molares incluidos intraóseos superiores o inferiores mesoangulados o distoangulados?

La prioridad en este estudio fue ampliar el conocimiento acerca de los efectos adversos del uso de medicamentos AINES (Naproxeno Sódico - Celecoxib), y se valoro la parte analgésica de los dos medicamentos comparando el factor riesgo, beneficio.

Además es de gran importancia que el profesional conozca otras alternativas quizás más efectivas y con menos factores adversos para eliminar el dolor postoperatorio de la exodoncia de terceros molares incluidos intraóseos.

Este estudio pretendió comparar la efectividad analgésica del Naproxeno Sódico y el Celecoxib, usados como otra alternativa para el tratamiento posquirúrgico en la exodoncia de terceros molares incluidos intraóseos, y así se determino si el nuevo AINES (Celecoxib) probado en el estudio sirve en realidad para uso odontológico sin mostrar mayores efectos no deseados en un medicamento, medir que tanta eficacia analgésica tienen los fármacos a tratar en el presente estudio y observar los efectos adversos más marcados en el uso de cada uno de los medicamentos a tratar en el estudio.

Desde hace siglos, en varias culturas se conocen los efectos medicinales de la corteza de sauce y otras plantas. En Inglaterra, a mediados del siglo XVIII, el reverendo **Edmund Stone** en una carta señaló al presidente de la Sociedad Real "los buenos resultados obtenidos con la corteza del sauce para curar fiebres". El sauce crecía en pantanos o en zonas húmedas en que "abundan las fiebres", y por ello Stone pensó que tal vez poseía propiedades curativas contra dicho trastorno. (**Goodman Vol y Gilman, 1996**)

Mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroides: Los antiinflamatorios no esteroides inhiben muy diversas reacciones in vitro, pero antes de 1971 no se habían definido sus efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos, fecha en que **Vane** y colaboradores, y **Smith y Willis** comprobaron que las concentraciones pequeñas de aspirina e indometacina inhibían la producción enzimática de prostaglandinas. En esa fecha, se tenían algunas pruebas de que las prostaglandinas participaban en la patogenia de la inflamación y la fiebre, ellos reforzaron la hipótesis de que la inhibición de la biosíntesis de dichos autacoides podría explicar diversas acciones clínicas de esos medicamentos. (**Higgs y col., Symposium, 1983**)

Otras observaciones posteriores reforzaron dicho criterio, incluyendo el dato de que las prostaglandinas se liberan siempre que hay daño celular, que aparecen en exudados inflamatorios, y que los antiinflamatorios no esteroides inhiben la biosíntesis y liberación de estas sustancias en todas las células estudiadas. No obstante, los antiinflamatorios de esta categoría casi nunca inhiben la formación de eicosanoides, como los leucotrienos que también contribuyen a la inflamación, ni modifican la síntesis de otros mediadores inflamatorios. Persisten las diferencias de opinión en cuanto a si los antiinflamatorios no esteroides pueden tener otras acciones que contribuyan a sus efectos terapéuticos. (**Goodman Vol y Gilman, 1996**)

Según un estudio que comparaba el Rofecoxib inhibidor de la Cox2 con el Naproxeno se demostró que los efectos

cardiovasculares del Rofecoxib eran 2.2 veces mas alto que en grupo del Naproxeno. Así mismo se desarrolla una variedad de estudios que comprometían en cierto modo los inhibidores de la Cox2. (**Steven E, 2001**)

Casi todos los antiinflamatorios no esteroides (AINES) utilizables hoy día inhiben las actividades de la ciclooxigenasa 1 (COX-1: constitutiva) y ciclooxigenasa 2 (COX-2: inducida en el sitio de la inflamación), y con ello la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Se piensa que la COX-2 media (cuando menos parcialmente) las acciones antipéptica y antiinflamatoria de los antiinflamatorios no esteroides, pero la inhibición simultánea de COX-1 ocasiona efectos colaterales no deseados, en particular, los que culminan en úlceras gástricas que son consecuencia de la disminución en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Se expone la posible ventaja terapéutica de los inhibidores selectivos de COX-2 que actualmente se hallan en fase de investigación. Los antiinflamatorios no esteroides incluyen aspirina, la cual acetila de modo irreversible a la ciclooxigenasa y otras clases de ácidos orgánicos, como los derivados del ácido propiónico (Ibuprofeno, Naproxeno, etc.), derivados del ácido acético (como indometacina y otros más) y ácidos enólicos (como el Piroxicam), todos los cuales compiten con el ácido araquidónico en el sitio activo de la ciclooxigenasa.

Se han sucedido notables progresos con objeto de dilucidar el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroides. Se piensa que el aspecto más importante del mecanismo de acción de estos compuestos es la inhibición de la

ciclooxigenasa de la biosíntesis de prostaglandinas y otros autacoides similares. (**Goodman Vol y Gilman, 1996**)

Los AINES tienen en común algunos efectos adversos indeseables. El más frecuente es la propensión de éstos a inducir úlceras gástricas o intestinales, que a veces se acompañan de anemia por la pérdida resultante. Los individuos que utilizan estos fármacos durante largo periodo de tiempo tienen un riesgo relativo tres veces mayor de sufrir enfermedades gastrointestinales graves, en comparación con quienes no los usan (**Gabriel y Col, 1991**)

Además de sus efectos hermodinámicos en riñones, los AINES estimulan la retención de sodio y agua al disminuir la inhibición de la resorción de cloruro inducida por prostaglandina y la acción de la hormona antidiurética; ello puede originar edema en algunos pacientes que reciben antiinflamatorios de este tipo; también puede aminorar la eficacia de regímenes antihipertensores (**Patrono y Dunn, 1987; Oates y col. 1988**)

El Naproxeno es un anti-inflamatorio no esteroideo (AINES) con acciones antipiréticas. El naproxeno sódico se absorbe más rápido que el naproxeno. Los efectos adversos documentados con más frecuencia son náuseas, vómitos, cefalea, irritación gástrica, mareo y somnolencia. Estos son predominantemente de intensidad moderada. (**Beltrán G. Katzung, 1991**)

Los efectos adversos y las interacciones del Naproxeno son similares a las del Ibuprofeno, es decir, nefrotoxicidad, náuseas, dispepsia, edema periférico, exantema, prurito, efectos

cardiovasculares en el sistema nervioso central, así como tinnitus. También como el Ibuprofeno estos efectos son menos comunes que con la aspirina.

(Beltrán G. Katzung, 1991)

Su presentación comercial es de tabletas de 550 Mg C/12H. Ampollas de 500 MG IM. Profundo, máximo por 3 días. Tabletas pediátricas de 100mg. Supositorios Pediátricos de 50 Mg. Suspensión pediátrica 125mg/5 ml. Dosis para niños 11mg/kl/día. Nombres registrados: Apronax: Suspensión, Supositorios, Tabletas. Naprosyn: Comprimidos de 500, Retard 750, Ampollas Gel. Naproxeno MK: Tabletas, Ampollas. **(PLM, 2000)**

En el organismo humano existen dos enzimas llamadas COX-1 y COX-2. La enzima COX-1 interviene en la regulación del funcionamiento normal de las células del estómago y la sangre. Por otro lado la enzima COX-2 participa en los procesos de dolor e inflamación causados por la artritis. CELEBREX es un gran descubrimiento científico cuyo objetivo principal es actuar solamente en la enzima COX-2; reduciendo de forma efectiva el dolor, la inflamación y la rigidez causado por la artritis y la artritis reumatoidea que es una de las formas mas graves de esta. **(Health C. Sante C, 2000)**

El Celecoxib, en dosis mayores a las indicadas clínicamente, se asoció con menor incidencia de úlceras sintomáticas y complicaciones de las mismas, así como de otros efectos tóxicos clínicamente importantes. **(Seattle, 2000)**

CELEBREX: Reduce de forma efectiva el dolor, la inflamación y la rigidez asociados con la artritis. Puede ayudarle

durante el día en actividades como estar de pie, caminar o subir escaleras Y durante la noche, mientras está sentado o acostado en la cama. Alivia los signos y síntomas de la artritis reumatoidea en pacientes adultos. Los efectos del Celecoxib (en dosis de 100 a 200 MG 2 veces al día) sobre la inflamación y dolores articulares, son similares a los obtenidos con Naproxeno (500 MG 2 veces al día) **(Hubbard R. Geis G, 1998)**

El objetivo general del estudio fue establecer la eficacia analgésica del NAPROXENO SODICO y del CELECOXIB en el tratamiento posquirúrgico de cirugía de dos terceros molares incluidos intraóseos superiores o inferiores mesoangulados o distoangulados y se plantearon objetivos específicos tales como establecer el grado de analgesia entre el Naproxeno Sódico y Celecoxib y determinar los efectos adversos del Naproxeno Sódico y Celecoxib.

METODO

Se seleccionaron 10 pacientes para el estudio piloto. Divididos en dos grupos de medicamentos. Medicamento A (Celecoxib) y Medicamento B (Naproxeno Sódico) los cuales asistieron a la sala de cirugía ambulatoria del Colegio Universitario Colombiano sede centro a realizarse una cirugía de dos terceros molares incluidos intraóseos uno superior y otro inferior mesoangulados o distoangulados.

Con el diagnostico del cirujano y a través de radiografías periapicales se determino en que posición se encontraban los dos terceros molares utilizados en el estudio.

Se realizo una asignación aleatoria por bloques permutados de los pacientes, esta información se recolecto durante un

tiempo continuo de observación verbal de 6, 12, 24, 48, 72, y 96 horas, a través de llamada telefónica a cada paciente durante el tiempo de estudio.

Según clasificación epidemiológica es un ensayo clínico controlado aleatorizado. Se emplearon los principios de ética necesarios tales como autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia, veracidad. El objeto del estudio era conocer acerca del Celecoxib y del Naproxeno Sódico. La población diana eran los pacientes que se habían sometido a cirugía de dos terceros molares incluidos intraóseos superiores o inferiores mesoangulados o distoangulados que asisten a la sala de cirugía ambulatoria del Colegio Universitario Colombiano en el segundo periodo académico del 2002. La población elegible debía cumplir con los Criterios de inclusión:

*Pacientes que presentaron normalidad en los resultados de exámenes de TP, TPT, y Cuadro hemático.

* Pacientes sometidos a cirugía de dos terceros molares incluidos intraóseos superiores o inferiores mesoangulados o distoangulados.

*Pacientes mayores de 18 años.

*Independiente de género.

*Pacientes que aceptaron voluntariamente participar en el estudio y firmaron el consentimiento previamente informado.

Criterios de exclusión

*Pacientes alérgicos a algún tipo de AINES.

*Pacientes embarazadas.

*Pacientes que una vez suministrado el medicamento presenten efectos adversos graves.

*Pacientes que presenten úlcera gástrica.

* Pacientes que reciban terapia analgésica previa.

las variables dependientes fueron:

1) Grado de analgesia: Entendiendo por dolor a la respuesta de los estímulos nocivos o potencialmente perjudiciales, que pueden ser de origen químico o térmico, este dolor se midió en la escala verbal análoga de 0-10 donde 0 es sin dolor y 10 es Máximo dolor valorado en un tiempo de 6, 12, 24, 48, 72, 96 horas

2) Efectos adversos: Los efectos colaterales o adversos deben ser esperables al administrar el medicamento, ser deseables o indeseables de acuerdo con la situación clínica de cada paciente y también tolerados o no por éste. Serán valoradas por medio de criterios de 0 a 3 donde 0: Es ausencia de efectos adversos, 1: Efectos adversos leves, 2: Efectos adversos moderados y 3: Efectos adversos severos. valorados en un tiempo de 6, 12, 24, 48, 72, 96 horas. Las variables independientes fueron:

1) Tratamientos: Celecoxib (Celebrex) 200 Mg C/12 H - Naproxeno Sódico (Apronax) 550 Mg C/12 H.

2) Variables a controlar: *Género: 1. Masculino y 2. femenino

*Edad: Número de años cumplidos

*Peso: En Kg.

*Cirujano: Persona a cargo de la cirugía

*Experiencia del cirujano: tiempo de experiencia laboral.

Se seleccionaron 10 pacientes para el estudio piloto. Divididos en dos grupos de medicamentos. Medicamento A (Celecoxib) y Medicamento B (Naproxeno Sódico). A cada paciente se le suministró el medicamento gratuitamente. Los medicamentos fueron dados a los pacientes de forma aleatoria por bloques permutados las permutaciones 1A, 2B, 1B, 2A con la fórmula aleatoria $X2+1$ se tomó la parte entera del número.

Esta información se recolectó durante un tiempo continuo de observación verbal de 6, 12, 24, 48, 72, y 96 horas, a través de

llamada telefónica a cada paciente durante el tiempo de estudio.

Se diseñaron 3 instrumentos para recolectar los datos:

Con la información obtenida del instrumento I: Evaluación del ingreso del paciente al estudio. Se determinó si es acto o no el paciente para la realización del estudio. (**ANEXO 1**) Con el instrumento II: Consentimiento informado. se hizo constatar ante las autoridades competentes y personas interesadas de que el tratamiento a realizar fuera explicado previamente al paciente informándole de los posibles riesgos y beneficios que le ocasionarían la administración del medicamento. (**ANEXO 2**) Instrumento III: Evaluación de la escala verbal análoga. Valoró la eficacia analgésica y efectos adversos ocasionados por los medicamentos. (**ANEXO 3**)

Digitación: Los datos fueron digitados en una base datos en Excel versión 2000, la depuración: Se realizó a través de tablas de frecuencias simples y el procesamiento de la información se usaron tablas y cuadros realizadas en el programa SPSS versión 10 (Paquete estadístico para ciencias sociales)

Con respecto al análisis se emplearon las pruebas de Test exacto de Fisher método estadístico para valorar si hay igual distribución en porcentaje en cuanto al género en los dos grupos de estudio .

Test de Student: Valoro promedios entre los dos grupos de estudio en cuanto a la Edad, Talla, Peso, Experiencia del cirujano.

Mediante la prueba ANOVA análisis no paramétrico de Kruskal- Wallis se valoro diferencias en las medianas del grupo A Celecoxib y del grupo B Naproxeno Sódico de la escala verbal análoga en la evaluación de analgesia y los efectos adversos..

Todos los test fueron valorados a un nivel de significancia del 5%.

RESULTADOS

El estudio se desarrollo con una muestra de 10 pacientes lo cual no nos permite determinar el objetivo trazado que era establecer la eficacia analgésica del Naproxeno Sódico y Celecoxib en el tratamiento posquirúrgico de cirugía de dos terceros molares incluidos intraóseos. Se determino mostrar los resultados obtenidos de la muestra a través de las pruebas estadísticas ya mencionadas. A través del test exacto de Fisher. se determino que en el grupo del Celecoxib 2 eran hombres y 3 eran mujeres mientras que en el grupo del Naproxeno Sódico 1 era hombre y 4 eran mujeres. No se encontró diferencia significativa por el género.

A través del test de Student se determino los promedios de edad.

* El promedio +/- de la desviación estándar del grupo de medicamento Celecoxib fue de 24.20 +/-1.92 Años mientras que el promedio +/- de la desviación estándar del grupo de medicamento Naproxeno Sódico fue de 22.80 +/-2.95 Años.

No se encontró diferencias significativas entre los promedios de los dos grupos de medicamentos en cuanto a la Edad.

Los promedios de talla según grupos de estudio fueron +/- para la desviación Estándar del Celecoxib fue de 1.67 +/- 0.10 Talla mientras que para el promedio +/- de la desviación estándar del Naproxeno Sódico fue de 1.61 +/- 0.063 talla.

No se encontró diferencias significativas entre los promedios de los 2 grupos en cuanto a la talla.

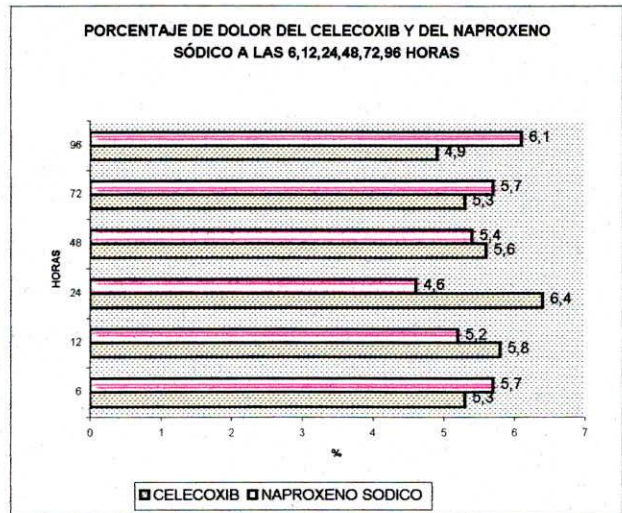
El promedio +/- de la desviación Estándar del grupo de medicamento Celecoxib fue de 58.00 +/- 3.67 Peso mientras que el promedio +/- de la desviación Estándar del grupo de medicamento Naproxeno Sódico fue de 54.40 +/- 5.55 Peso. No se encontró diferencias significativas entre los promedios de los 2 grupos en cuanto al peso.

El promedio +/- de la desviación Estándar del grupo de medicamento Celecoxib fue de 11.60 +/- 6.50 Experiencia del cirujano. mientras que el promedio +/- de la desviación Estándar del grupo de medicamento Naproxeno Sódico fue de 10.00 +/- 4.47 Experiencia del cirujano. No se encontró diferencias significativas entre los promedios de los 2 grupos en cuanto a la experiencia del cirujano.

Mediante la prueba Anova análisis no paramétrico de los señores Kruskal y Wallis se valoro diferencias en las medianas del grupo A Celecoxib y del grupo B Naproxeno Sódico de la escala verbal análoga en la evaluación de analgesia y los efectos adversos. Una vez ya realizada la digitación en Excel versión 2000 se procedió a graficar los síntomas más representativos de los datos suministrados por el estudio piloto.

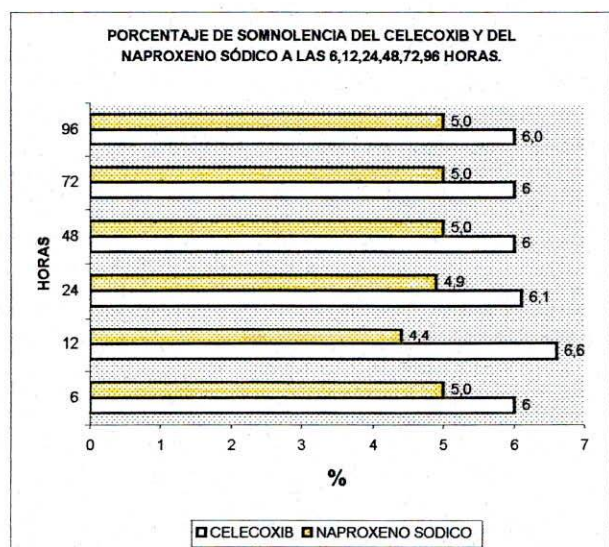
El grafico 1 ilustra el grado en porcentaje de dolor manifestado por cada uno de los pacientes que conformaron los dos grupos de medicamentos del estudio a las 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96 horas. Mostrando que la presencia de dolor fue superior con el medicamento Celecoxib sobre el medicamento Naproxeno Sódico.

GRAFICO 1



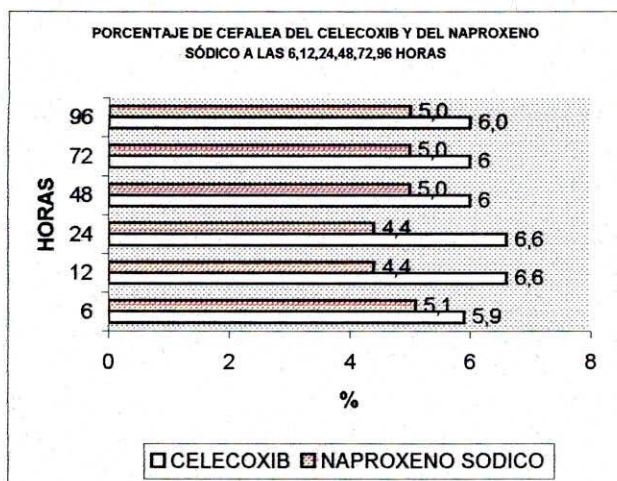
El grafico 2 ilustra el grado en porcentaje de cefalea manifestado por cada uno de los pacientes que conformaron los dos grupos de medicamentos. No se encontró diferencia significativa entre los dos medicamentos.

GRAFICO 2



El grafico 3 ilustra el grado en porcentaje de Somnolencia manifestado por cada uno de los pacientes que conformaron los dos grupos de medicamentos del estudio a las 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96 horas. Mostrando que la presencia de Somnolencia fue superior con el medicamento Celecoxib sobre el medicamento Naproxeno Sódico.

GRAFICA 3



DISCUSIÓN

Debido a que el estudio se programo con una muestra pequeña los resultados obtenidos en la muestra no permiten ver diferencia significativa entre los dos medicamentos usados para valorar la eficacia analgésica y ver los efectos adversos.

CONCLUSIONES

No se puede concluir cual de los dos medicamentos es más eficaz que el otro ya que la muestra era para un estudio piloto muy pequeño que no mostró mayor grado de significancia entre los dos grupos de medicamentos a estudiar. El estudio detecto errores que se podrían mejorar continuando con esta línea de

investigación. Tales como: tener un mayor numero de participantes en el estudio, mejorar los instrumentos a evaluar y se plantea realizar el estudio con una muestra mínima adecuada. se deja el estudio abierto para que otro grupo continúe el proyecto.

RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar con las investigaciones en relación con la problemática planteada sobre la eficacia de los dos medicamentos Naproxeno Sódico y Celecoxib ya que sería de gran ayuda para la práctica de la cirugía de incluidos en odontología dar a conocer otro tipo de medicamentos que en la actualidad no se formulan por desconocimiento de su eficacia. Además vale la pena que se valore otro tipo de trauma postoperatorio de cirugías de incluidos en la misma línea de investigación.

Es importante plantear ante las empresas productoras del medicamento un apoyo logístico, para así lograr una muestra mínima ideal de la población que permita ampliar el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Florez Jesús, Farmacología Humana, II Edición, editorial Masson SA, 1992. Pág. 315-365
- Goodman y Gilman, Farmacología de la Terapéutica, Edit. Mcgraw-Hill Interamericana, 1996, Vol.1 Pág. 661-669.
- Health C. Santè C, Canadian Adverse Drug Reaction Newslette, Vol 10, Number 2, April 2000.
- Pérez Torres Hernán, Estadística Analítica, Soto Medina, 1991, Pág. 66-70. Farmacología y Terapéutica Odontológica, Editorial. Medica Celsus, 1997, Pág. 121-144.

- P.L.M Diccionario de Especialidades farmacéutica.28ª Editorial. 2000.
- Health C. Santé C, Canadian Adverse Drug Reaction Newslette, Vol 10, Number 2, April 2000.